

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**RELEVANCIA DEL SÍNDROME
METABÓLICO EN LOS
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN
ARTERIAL
ESENCIAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Antonio García Donaire

Directores:

**José L. Rodicio Díaz
Luis M. Ruilope Urioste**

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-7745-1

© José Antonio García Donaire, 2009

TÍTULO DE LA TESIS:

RELEVANCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

Directores de Tesis:

Dr. José L. Rodicio Díaz
Catedrático de Nefrología. Universidad Complutense de Madrid
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Luis M. Ruilope Urioste
Profesor Asociado. Universidad Complutense de Madrid
Jefe de Sección. Servicio de Nefrología
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Doctorando:

José Antonio García Donaire
Licenciado en Medicina y Cirugía. Universidad Complutense de Madrid.
Especialista en Nefrología
Hospital 12 de Octubre
Madrid

LISTA DE ABREVIATURAS

SM: Síndrome metabólico

HTA: Hipertensión arterial

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

CV: Cardiovascular

DM: Diabetes mellitus

IMC: Índice de masa corporal

IRC: Insuficiencia renal crónica

ClCr: Aclaramiento de creatinina de 24h

MDRD: Tasa de Filtrado Glomerular estimado mediante la fórmula de MDRD-4

SRA: Sistema renina-angiotensina

IECA: Inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina

ARAI: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Panel Treatment III.

HDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

LDL-c: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

IDF: International Diabetes Federation

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

AGL: Ácidos grasos libres

IL-6: Interleukina 6

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

PCR: Proteína C-reactiva

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. HISTORIA	2
1.2. DEFINICIÓN	8
1.2.1. Introducción	8
1.2.2. Descripción de las definiciones	8
1.2.2.1. Definición de la Organización Mundial de la Salud	8
1.2.2.2. Definición del Grupo Europeo para la Resistencia a la Insulina	9
1.2.2.3. Definición de la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.	11
1.2.2.4. Definición de la International Diabetes Federation	12
1.2.2.5. Enmienda a la definición de la NCEP ATPIII	13
1.3. EPIDEMIOLOGÍA	15
1.3.1. Factores determinantes en la prevalencia	15
1.3.1.1. Tipo de definición	15
1.3.1.2. Factores demográficos y socioeconómicos	16
1.4. FISIOPATOLOGÍA	22
1.4.1. Introducción	22

1.4.2. Factores genéticos	24
1.4.3. Ejercicio físico y condiciones socioeconómicas	26
1.5. COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO	30
1.5.1. Descripción general	30
1.5.2. Factores de riesgo	30
1.5.2.1. Dislipemia aterogénica	30
1.5.2.2. Hiperglucemia	33
1.5.2.3. Obesidad abdominal	34
1.6. PRONÓSTICO CARDIOVASCULAR ASOCIADO AL SÍNDROME METABÓLICO	38
2. OBJETIVOS	44
2.1. Objetivos principales	45
2.2. Objetivos secundarios	45
3. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3.1. Material	48
3.1.1. Diseño del estudio	48
3.1.2. Definiciones	50
3.1.3. Grupo de estudio	52

3.1.4. Proceso de selección	54
3.2. Elementos técnicos	56
3.2.1. Manejo diagnóstico	56
3.2.1.1. Medición de la presión arterial	56
3.2.1.2. Diagnóstico de la hipertensión arterial esencial	58
3.2.1.3. Diagnóstico de la hipertensión arterial secundaria	58
3.2.1.4. Diagnóstico de síndrome metabólico	59
3.2.2. Manejo terapéutico	60
3.2.3. Base de datos de la consulta	60
3.3. Variables del estudio	62
3.3.1. Definición de las variables del estudio	63
3.4. Manejo informático de los datos	71
3.5. Métodos estadísticos	72
3.5.1. Contraste de variables continuas independientes	72
3.5.2. Contraste de variables categóricas independientes	74
3.5.3. Análisis de supervivencia: test de Kaplan-Meyer	75
3.5.4. Comparación de 2 curvas de supervivencia	76

3.5.5. Análisis de regresión de Cox	76
3.5.6. Nivel de significación estadística	77
4. RESULTADOS.	78
4.1. Características basales de los grupos a estudio	79
4.1.1. Grupo de estudio de prevalencia	79
4.1.2. Grupo de estudio de seguimiento de valoración del riesgo	
Cardiovascular	80
4.2. Resultados del estudio de prevalencia de síndrome metabólico en	
pacientes con hipertensión arterial esencial	83
4.2.1. Prevalencia global de SM	83
4.2.2. Prevalencia de SM por sexo	84
4.2.3. Prevalencia de SM por grupos de edad	85
4.2.4. Prevalencia de SM según distribución por grupos de edad y sexo.	86
4.2.5. Prevalencia de los componentes del SM	87
4.2.5.1. Porcentaje de pacientes con los componentes del SM	
en rango patológico por grupos de edad	88
4.2.6. Características generales de la población estudiada	

en función de cumplir criterios de síndrome metabólico.	91
4.2.6.1. Características clínicas	91
4.2.6.2. Características analíticas	92
4.2.7. Estudio individual de las características del metabolismo	
hidrocarbonado y la función renal	94
4.3. Resultados del estudio de comparación de prevalencias según	
las definiciones de la NCEP ATPIII y la IDF	98
4.3.1. Prevalencia del grupo completo por ambas definiciones	
en función del riesgo cardiovascular	98
4.3.1.1. Concordancia entre las prevalencias por ambas definiciones	102
4.3.1.2. Análisis comparativo entre la población que cumple criterios	
por una y por las dos definiciones de síndrome metabólico	103
4.3.1.2.1. Características clínicas y de presión arterial	103
4.3.1.2.2. Características analíticas	105
4.3.2. Análisis de la prevalencia de síndrome metabólico	
según el riesgo cardiovascular	106
4.3.2.1. Prevalencia en pacientes con riesgo cardiovascular	

bajo y moderado	107
4.3.2.2. Prevalencia en pacientes con riesgo cardiovascular	
alto y muy alto	108
4.4. Resultado del estudio de seguimiento para la valoración del	
riesgo cardiovascular	109
4.4.1. Características clínicas de la población a estudio en función	
de cumplir o no criterios de síndrome metabólico	109
4.4.1.1. Características clínicas en función de presentar	
síndrome metabólico	110
4.4.1.2. Características analíticas en función de presentar	
síndrome metabólico	111
4.4.2. Resultados sobre la evolución de los factores de riesgo cardiovascular	113
4.4.2.1. Resultados sobre la evolución de la presión arterial	113
4.4.2.2. Resultados sobre parámetros de control metabólico	115
4.4.2.3. Resultados sobre parámetros de función renal	118
4.4.2.4. Resultados sobre marcadores de riesgo cardiovascular	122
4.4.2.5. Comparación global de resultados durante el periodo de estudio	123

4.4.2.6.	Estudio comparativo del manejo terapéutico empleado	
	en ambos grupos de estudio	124
5.	DISCUSIÓN	125
5.1.	Controversia sobre epidemiología y fisiopatología del SM en el hipertenso	128
5.2.	Controversia sobre el manejo terapéutico de los pacientes hipertensos con SM	154
6.	CONCLUSIONES	173
7.	BIBLIOGRAFÍA	176

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA

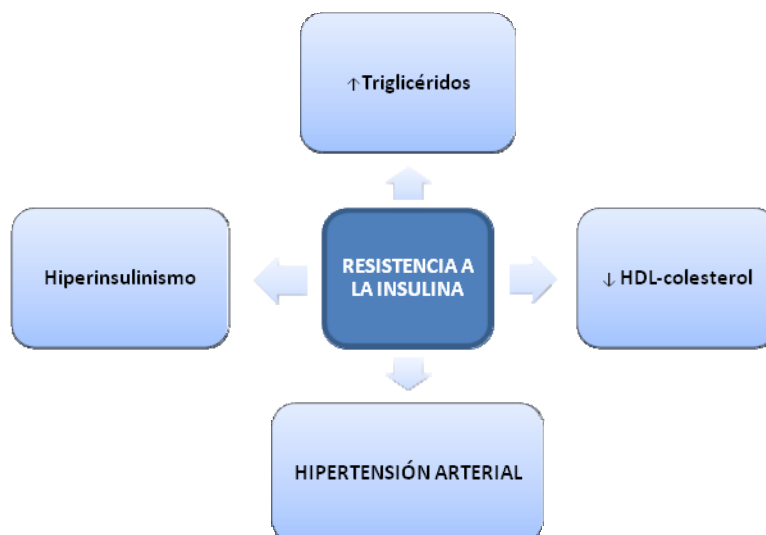
A lo largo del último siglo, han sido varias las descripciones sobre alteraciones metabólicas y su asociación con factores de riesgo CV, más específicamente, hiperlipemia, obesidad y diabetes. Progresivamente se puso de manifiesto un papel crucial de la HTA, debido a su alta prevalencia en los pacientes que presentaban las mencionadas alteraciones metabólicas, así como la descripción de un elevado riesgo de enfermedad coronaria en la población que desarrollaba dicho conjunto de patologías. Durante los últimos 20 años, el término Síndrome Metabólico ha evolucionado y se han propuesto diversas definiciones y criterios para su cumplimiento con la idea principal de identificar pacientes con un alto riesgo de aterosclerosis progresiva y acelerada. Para llegar al estudio de los más recientes factores y marcadores de riesgo que se incluyen en la fisiopatología del SM se ha partido de trabajos históricos de un enorme interés para comprender los mecanismos involucrados en la aparición de este conjunto de patologías interrelacionadas.

Nicolaes Tulp (1593-1674) fue un destacado médico holandés cuyo manuscrito “Observationes” fue traducido y publicado a principios de los 90 (1). En la página 120 encontramos la primera descripción de un caso de hipertrigliceridemia. El autor describió la conexión entre la hipertrigliceridemia y la ingestión de ácidos grasos saturados como “leche pura en la sangre”, obesidad y tendencia al sangrado. Incluso propuso un tratamiento mediante la reducción de ingesta de ácidos grasos saturados y finalmente, también propuso la asociación con la aterosclerosis y la muerte súbita. Hace aproximadamente 250 años, *GB Morgagni* describió claramente la asociación entre la obesidad visceral, la hipertensión, la hiperuricemia, la aterosclerosis y SAOS, mucho antes de la descripción actual tanto del SAOS como del SM (2). En 1923 *Kylin* propuso la co-existencia de hipertensión, hiperuricemia e hiperglucemia (3), mientras que pocos años después, *G. Marañón* resumió las evidencias sobre la asociación entre la hipertensión, las alteraciones del metabolismo glucídico y la obesidad; también

propuso que la primera línea de tratamiento de este estado prediabético debía estar basada en la dieta y el ejercicio físico (4). Posteriormente se detalló la correlación entre la topografía de la grasa corporal y las complicaciones de la obesidad como la hipertensión, la diabetes y la enfermedad cardiovascular por *Vague* en 1947 (5). Empleó el término *obesidad androide* para definir el patrón e distribución de la grasa corporal que fundamentalmente se caracteriza por un acúmulo de tejido adiposo en la región del tronco mientras que el patrón comúnmente desarrollado en mujeres consistente en el acúmulo de grasa en las caderas y muslos lo denominó *obesidad ginecoide*. (Figura 1.1.A). Fue pionero en la percepción de que el tipo *ginecoide* se relaciona en una proporción muy baja de complicaciones cardiovasculares habitualmente relacionadas con la obesidad. Sin embargo, han tenido que transcurrir muchos años hasta que estas importantes aportaciones científicas en el ámbito de las alteraciones metabólicas relacionadas con el riesgo CV han sido confirmadas por una serie de estudios llevados a cabo en las últimas décadas. No obstante, diversos investigadores publicaron durante los años 60 una serie de evidencias que sugerían un incuestionable nexo entre la obesidad, la resistencia a la insulina y sus complicaciones CV. *Albrink* describieron la asociación entre la grasa troncular y la Hipertrigliceridemia (6). *Avogaro* documentó la presencia simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, Hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (7). *Welborn* publicó diversos trabajos que demostraron la relación entre hiperinsulinemia, hipertensión y enfermedad vascular periférica (8). A principios de los años 80, el grupo de *Björntörp*, siguiendo las publicaciones de *Vague*, inició una serie de trabajos sobre variables antropométricas como las circunferencias de la cadera y la cintura (9); los resultados de dichos estudios (10) lograron desarrollar un sencillo índice de la distribución de la grasa corporal, que propusieron como factor de riesgo CV independiente cuando alcanzaba un rango patológico (11). De forma simultánea, el grupo de *Kissebah* publicó un grupo de estudios que enfatizaban la importancia de la distribución del tejido adiposos regional como factor que presenta una relevante correlación con la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia debido a que tales alteraciones se demuestran de forma más frecuente en presencia de obesidad troncular (12). Esta

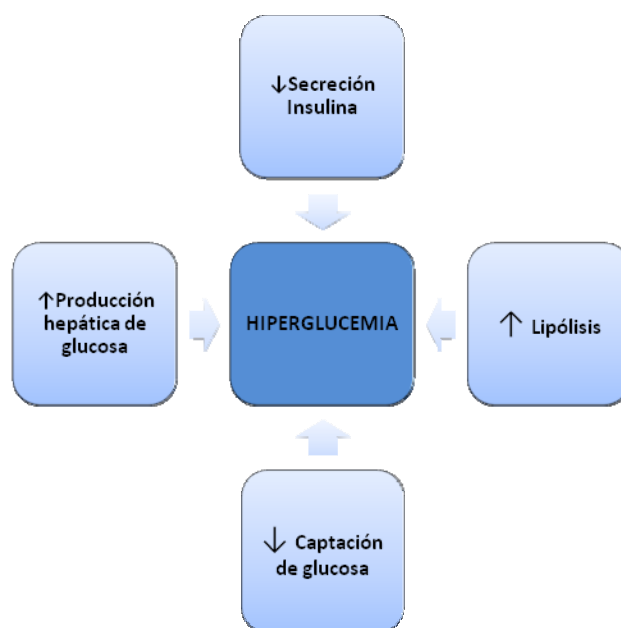
cantidad de información con un elevado grado de consistencia generó un enorme interés en la comunidad médica y científica. *Modan* propuso que la hiperinsulinemia podría ser el elemento común que justificara la relación entre la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la HTA (13). *Ferrannini* publicó que la HTA esencial se trataba *per se* de un estado de resistencia a la acción de la insulina (14). El concepto de constelación de alteraciones metabólicas ligadas a una común resistencia insulínica como componente fundamental fue propuesto por primera vez por *Reaven* en su célebre conferencia Banting en 1988 (15). *Reaven* introdujo de forma pionera la noción de que una alteración *in vivo* de la acción de la insulina se podía considerar el elemento principal etiopatogénico que conducía al desarrollo de un conjunto de alteraciones metabólicas, sin incluir necesariamente algún factor de riesgo CV clásico como la elevación del LDL-c, que estaba compuesto por la elevación de la concentración de triglicéridos, una cifra baja de HDL-c, hiperinsulinemia en ayunas y elevación de la presión arterial. El autor denominó a esta entidad “Síndrome X” y la obesidad no fue incluida debido a que consideró que sujetos no obesos también podían presentar frecuentemente resistencia a la acción de la insulina (Figura 1.1.A).

FIGURA 1.1.A. Modelo del papel central de la resistencia a la insulina en el desarrollo de SM (Reaven)



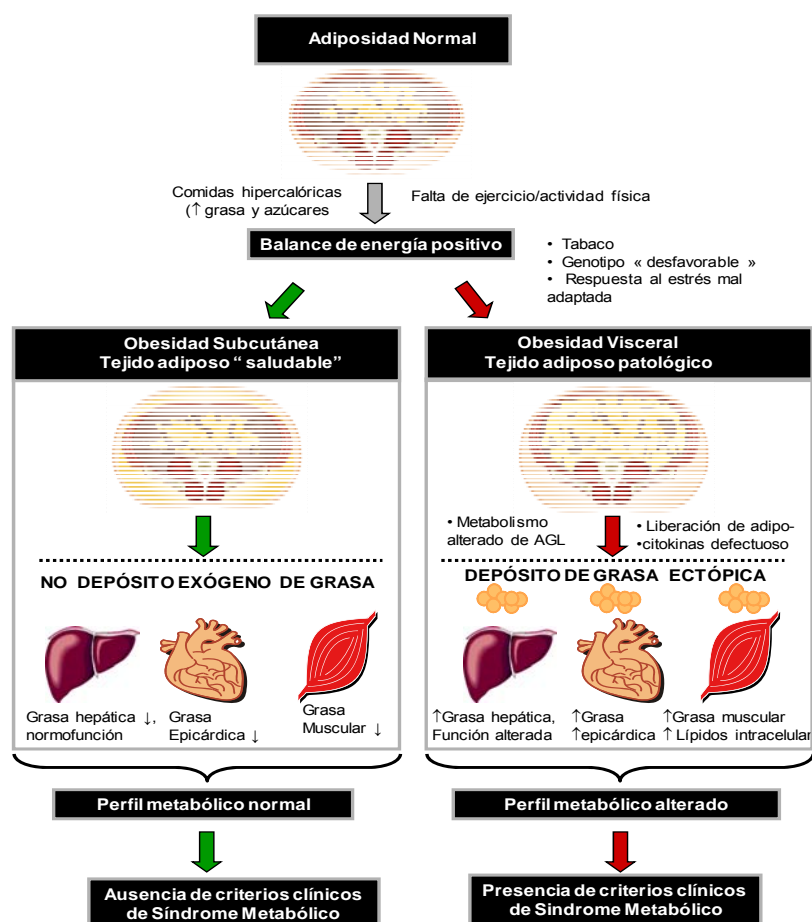
En otra conferencia celebrada en la misma reunión científica, *De Fronzo* destacó la importancia de la triada de alteraciones del músculo esquelético, el hígado y las células beta pancreáticas en la etiología de la diabetes tipo 2. Puso un especial énfasis en que la resistencia a la insulina observada en el músculo esquelético era un componente esencial en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 e indicó que la resistencia a la insulina en el hígado que provocaba un aumento de la producción hepática de glucosa podría explicar la intolerancia hidrocarbonada que poseen dichos sujetos. Sin embargo, ante el hecho de que en los individuos no diabéticos también se observe insulínrrresistencia, se propuso que un déficit relativo de la actividad secretora de las células beta pancreáticas resultaba necesario para la conversión de un estado de resistencia a la insulina a un estado de diabetes. Por tanto, si la función de las células beta se mantiene, algunos sujetos con resistencia a la acción de la insulina no se convertirán en sujetos diabéticos (Figura 1.1.B).

FIGURA 1.1.B. Modelo sobre la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus (De Fronzo)



Con el desarrollo de las técnicas de imagen para medir de forma más precisa la grasa abdominal y diferenciar particularmente la grasa intraabdominal o visceral de la grasa subcutánea, se han publicado varios trabajos que han demostrado que la acumulación de grasa abdominal acompañada de un exceso de tejido adiposo visceral se comportaba como un potente predictor de las complicaciones asociadas al SM de forma superior a los índices de adiposidad total, como el comúnmente empleado índice de masa corporal (Figura 1.1.C). Los resultados de estos estudios han establecido la contribución indispensable del exceso de grasa visceral en el desarrollo de desórdenes metabólicos que incluyen la dislipemia, la alteración de la homeostasis de los hidratos de carbono, y la promoción de un estado pro-inflamatorio y pro-trombótico (16).

Figura 1.1.C. Modelo del flujo de grasa ectópica (adaptado de referencia 17)



Posteriormente, la OMS desarrolló la primera definición del SM a la que se unieron las de varios organismos internacionales, que serán descritos en detalle en el siguiente capítulo.

A pesar del gran avance en el conocimiento de esta patología y la gran cantidad de estudios publicados y otros tantos en marcha, existe una evidencia clara que debe ser tenida en cuenta: si se mantiene a nivel mundial el aumento en la ingesta calórica junto a una reducción sustancial de la actividad física, la prevalencia del SM irá aumentando progresivamente en todos los grupos de población y edad, lo que representa un serio problema de salud debido al aumento concomitante de la prevalencia de diabetes mellitus y la enfermedad CV. Por tanto, desde el punto de vista de la salud pública, se debe realizar un importante esfuerzo en la prevención del sobrepeso y la obesidad y aumentar las evidencias sobre la estrategia terapéutica óptima para el tratamiento farmacológico y no farmacológico de los pacientes que ya han desarrollado SM.

1.2. DEFINICIÓN

1.2.1. Introducción

No existe una definición aceptada de forma universal para el SM. Desde la descripción de Reaven, el conjunto de varios factores de riesgo CV que confluyen en un individuo ha recibido varios nombres, si bien el más aceptado de forma global es el de SM. De la misma manera, los criterios empleados para identificar a los pacientes con SM han sido modificados a lo largo de los últimos años.

1.2.2. Definiciones

1.2.2.1. Definición de la OMS.

La definición inicial de la OMS, publicada en 1998, reconoció al SM como una situación de alto riesgo para el desarrollo de patología CV (18). El componente fundamental etiopatogénico en esta definición viene determinado por la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina según la OMS se define por una de las siguientes condiciones: diabetes mellitus tipo 2, glucemia alterada en ayunas, intolerancia hidratarbada o individuos con glucemia < 110 mg/dl en ayunas, un resultado del test de resistencia insulínica medido por Homeostasis Model Assessment (HOMA) por debajo del cuartil inferior para la población a estudio. Añadido a la situación de resistencia insulínica, se requiere la presencia de al menos otros 2 criterios para cumplir el diagnóstico de SM. Los criterios vienen definidos por la presencia de dislipemia aterogénica, determinada por una cifra de triglicéridos en plasma > 150 mg/dl, HDL-c ≤ 35 mg/dl en varones, ≤ 39 mg/dl en mujeres; obesidad determinada por un IMC > 30 kg/m² y/o un índice

cintura/cadera > 0.9 en varones, > 0.85 en mujeres; microalbuminuria determinada por una excreción urinaria de albúmina $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ o un cociente albúmina/creatina urinario $\geq 30 \text{ mg}/\text{g}$. La **Hipertensión arterial** es considerado un criterio de SM y se define según la OMS por una PAS $\geq 140 \text{ mmHg}$ y/o PAD $\geq 90 \text{ mmHg}$ o recibir medicación antihipertensiva (Tabla 1.2.A).

TABLA 1.2.A. Criterios diagnósticos de SM según la OMS

Resistencia a la acción de la insulina	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes tipo 2 ó - Intolerancia hidrocarbonada ó - Resultado < percentil más bajo en el HOMA
Obesidad Abdominal IMC Índice cintura/cadera	BMI $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ Varón > 0.9 Mujer > 0.85
HDL-c (mg/dl)	Varón ≤ 0.35 Mujer ≤ 0.39
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150
Presión Arterial (mmHg)	$\geq 140/90$

- Se precisa cumplir el criterio de resistencia a la insulina y al menos 2 del resto.

1.2.2.2. Definición del Grupo Europeo para la Resistencia a la Insulina.

El European Group for Insulin Resistance (EGIR) publicó una definición propia de SM en 1999 en la que también reconoce a la resistencia insulínica como el criterio fundamental en el diagnóstico (19). Ésta se determina según los autores por una HOMA o una cifra de insulina en ayunas por encima del percentil 75. Asimismo, son

necesarios 2 criterios más para realizar el diagnóstico de SM. En este caso la dislipemia viene definida por una cifra de triglicéridos > 180 mg/dl y/o un HDL-c < 40 mg/dl en ambos sexos. Se añade un criterio de glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl y la obesidad se determina por un IMC > 30 kg/m² y/o un perímetro abdominal ≥ 102 cms en varones y ≥ 88 cms en mujeres. La **Hipertensión arterial** se considera un criterio y el umbral patológico, de igual forma que la definición de la OMS, se encuentra en $\geq 140/90$ mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo. Estas cifras de PA son más altas que en el resto de definiciones de SM (Tabla 1.2.B)

TABLA 1.2.B. Criterios diagnósticos de SM según el EGIR

Resistencia a la acción de la insulina	Insulinemia en ayunas > P75
Obesidad Abdominal	
IMC	BMI ≥ 30 kg/m ²
Perímetro abdominal	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm
Glucosa (mg/dl)	≥ 110
HDL-c (mg/dl)	< 40
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 180
Presión Arterial (mmHg)	$\geq 140/90$

- Se precisa cumplir el criterio de resistencia a la insulina y al menos 2 del resto.

1.2.2.3. Definición de la National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII).

La siguiente definición de SM que se publicó cronológicamente fue la de National Heart, Lung, Blood Institute/American Heart Association a través de su Adult Treatment Panel III en 2001. La intención de esta nueva definición fue proponer una orientación más clínica para mejorar la detección de pacientes que pudieran desarrollar enfermedad CV (20). Se precisan 3 de los 5 criterios propuestos para cumplir el diagnóstico de SM. En este caso no se concede a ninguno de ellos la condición *sine qua non* si bien se reconoce a la obesidad abdominal como el criterio más relevante. Las cifras límite que se muestran para el cumplimiento de este criterio son ≥ 102 cms en varones y ≥ 88 cms en mujeres. El resto de criterios se definen de la siguiente manera: hipertrigliceridemia con un nivel >150 mg/dl; HDL-c <40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres; glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl; la **hipertensión arterial** se define con criterios más estrictos de PA ya que los criterios son $\geq 130/85$ mmHg. Por tanto, la demostración explícita de una situación de resistencia insulínica no es precisa si bien la mayoría de los pacientes que reúnan criterios de SM por esta definición presentan esta condición (Tabla 1.2.C).

TABLA 1.2.C. Criterios diagnósticos de SM según la ATP III.

Obesidad Abdominal	
Perímetro abdominal	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm
Glucosa (mg/dl)	≥ 110
HDL-c (mg/dl)	< 40
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150
Presión Arterial (mmHg)	$\geq 130/85$

- Se precisan cumplir 3 o más criterios para el diagnóstico

1.2.2.4. Definición de la International Diabetes Federation.

Más recientemente, la International Diabetes Federation publicó una definición en la que pretendió ofrecer una herramienta diagnóstica accesible de forma global (21). El elemento más novedoso es la necesidad de cumplir la condición de obesidad abdominal como criterio imprescindible para poder catalogar a un individuo como SM, a pesar del reconocimiento de la compleja patogénesis del mismo y la diferente contribución de cada componente al desarrollo del SM. Por tanto, la obesidad abdominal toma una importancia fundamental y viene determinado por diferentes umbrales patológicos en función de las características étnicas de la población. En cualquier caso, para individuos europeos, se define como ≥ 94 cms en varones y ≥ 80 cms en mujeres. Para el diagnóstico de SM se requieren al menos 2 de los siguientes 4 criterios: triglicéridos > 150 mg/dl o recibir tratamiento específico; HDL-c < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o recibir tratamiento específico; glucemia en ayunas

> 100 mg/dl o recibir tratamiento específico o un diagnóstico previo de diabetes tipo 2; la **hipertensión arterial** definida como cifras $\geq 130/85$ mmHg. Los cambios fundamentales vienen del considerable descenso del umbral patológico de la obesidad abdominal y la glucemia basal hasta 100 mg/dl (Tabla 1.2.D).

TABLA 1.2.D. Criterios diagnósticos de SM según la IDF

Obesidad Abdominal	
Perímetro abdominal	Varón ≥ 94 cm Mujer ≥ 80 cm
Glucosa (mg/dl)	≥ 100
HDL-c (mg/dl)	< 40
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150
Presión Arterial (mmHg)	$\geq 130/85$

- Se precisa cumplir el criterio de obesidad abdominal y al menos 2 del resto.
- 1.2.2.5. *Enmienda a la definición de la NCEP ATPIII*

La última definición publicada de SM, en 2004, fue una enmienda de la anterior de la ATPIII en la que reducen el umbral de la glucemia basal hasta 100 mg/dl (22,23).

En la actualidad las definiciones más ampliamente empleadas en los trabajos publicados y los ensayos clínicos en desarrollo son, fundamentalmente la de la ATP-III de 2004 y, en menor medida, la de la IDF. No obstante, nuevos factores y marcadores de riesgo se están demostrando como relevantes en la relación entre SM y el resto de factores de riesgo CV, especialmente la HTA. En la siguiente tabla comparativa se puede observar la evolución de las definiciones del SM (Tabla 1.2.E).

TABLA 1.2.E. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico según los distintos organismos científicos

Organismo	OMS	EGIR	ATPIII	IDF	AHA
Criterio principal	Diabetes mellitus, Intolerancia hidr carbonada o resistencia insulínica	Resistencia insulínica o insulinemia en ayunas > P75		Obesidad abdominal	
Obesidad Abdominal	BMI ≥ 30 kg/m ² Varón > 0.9 Mujer > 0.85	BMI ≥ 30 kg/m ² Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm	Varón ≥ 94 cm Mujer ≥ 80 cm	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm
Glucosa (mg/dl)		≥ 110	≥ 110	≥ 100	≥ 100
HDL-c (mg/dl)	Varón ≤ 0.35 Mujer ≤ 0.39	< 40	Varón ≤ 40 Mujer ≤ 50	Varón ≤ 40 Mujer ≤ 50	Varón ≤ 40 Mujer ≤ 50
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	≥ 180	≥ 150	≥ 150	≥ 150
Presión Arterial (mmHg)	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85

- Se precisan cumplir 3 o más criterios para el diagnóstico

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Un creciente número de publicaciones confirma la tasa cada día más elevada de pacientes con SM a nivel mundial y crece de forma paralela a la prevalencia de obesidad; de hecho, las previsiones de prevalencia futuras se basan en las esperadas de obesidad (24). Sin embargo, es importante tener en consideración que para evaluar correctamente la prevalencia de SM en determinadas poblaciones y regiones, es preciso valorar un número de factores de gran importancia como el tipo de definición empleado, las características raciales de la población, y factores demográficos y socioeconómicos. La mayoría de trabajos emplean la definición de la NCEP ATPIII (22), si bien en algunos casos se ha corregido el perímetro abdominal para poblaciones concretas. En este punto confluye el tema más controvertido sobre la epidemiología de SM, en el perímetro abdominal. Parece sobradamente probado que los pacientes de raza blanca, negra y latinoamericanos el perímetro de cintura es mayor, lo que puede conducir a una mayor prevalencia según la definición de la IDF; sin embargo, no todas las publicaciones coinciden en estos datos (25).

1.3.1. Factores determinantes en la prevalencia

1.3.1.1. Tipo de definición

Es necesario tener en cuenta a la hora de determinar la prevalencia del SM en diferentes estudios las distintas definiciones que se han publicado y, en todo caso, cual ha sido la empleada. La mayoría de los trabajos publicados han empleado la definición de la NCEP ATPIII, si bien en algunos casos el criterio de obesidad abdominal se ha

ajustado en función de los grupos poblacionales estudiados. Uno de los asuntos sin resolver más relevantes para definir el síndrome reside precisamente en el umbral apropiado de perímetro abdominal. La diferencia primordial entre las definiciones de la ATPIII y la IDF (Tabla 1.2.E) es que el punto de corte para el perímetro abdominal en la definición de la ATPIII es superior que la de la IDF para individuos de raza blanca, negra e hispanos, lo que podría conducir a la publicación de prevalencias más altas del SM con la definición de la IDF. En algunos trabajos, esta premisa se cumple, aunque en otros las diferencias resultan ser menores de lo esperado (26-29). Asimismo, se han publicado evidencias sobre un gran número de factores y marcadores de riesgo que pueden considerarse *candidatos* a incluirse en el estudio de criterios diagnósticos de los pacientes con SM (Tabla 1.3.A).

1.3.1.2. Factores demográficos y socioeconómicos

La presencia de SM aumenta con la edad en todas las poblaciones estudiadas (30,31). Comparando los resultados de un estudio realizado en Norteamérica: el Health, Aging and Body Composition Study (32) con los de un estudio español (33), podemos observar como la prevalencia del SM (con la definición de la ATPIII) va aumentando con la edad de forma similar en ambos casos, hallando una prevalencia de 39% en el grupo de edad de 70-79 años en la población americana y de un 46.2% en el grupo de 65-74 años en el grupo español.

TABLA 1.3.A. Criterios metabólicos adicionales con relevancia en investigación.

Distribución de la grasa corporal	<ul style="list-style-type: none"> - Distribución general (DXA) - Distribución troncular (TAC/RMN) - Biomarcadores tejido adiposo: leptina, adiponectina - Contenido grasa hepática (RMS)
Dislipemia aterogénica (además de triglicéridos y HDL-c)	<ul style="list-style-type: none"> - Apo B - Pequeñas partículas de LDL-c
Alteraciones de la glucemia	<ul style="list-style-type: none"> - Test de sobrecarga oral de glucosa
Resistencia a la insulina (demás de la elevación de la glucemia basal)	<ul style="list-style-type: none"> - Niveles en ayunas de insulina/proinsulina - HOMA-IR - Resistencia a la insulina por el modelo de Bergman - Elevación de ácidos grasos libres
Alteraciones vasculares (además de la elevación de la presión arterial)	<ul style="list-style-type: none"> - Medida de la disfunción endotelial - Microalbuminuria
Estado proinflamatorio	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación de la proteína C reactiva ultrasensible - Elevación de citokinas inflamatorias - Descenso en nivel plasmático de adiponectina
Estado protrombótico	<ul style="list-style-type: none"> - Factores fibrinolíticos - Factores procoagulantes
Factores hormonales	<ul style="list-style-type: none"> - Eje hipofisario-adrenal

En la población caucásica, la prevalencia de SM es frecuentemente superior en los varones que en las mujeres, como puede verse en la Tabla 1.3.B. Estas diferencias tienden a ser inferiores en los grupos de edad por encima de los 50 años. Ciertas excepciones se pueden encontrar en algunos trabajos. En 8 cohortes europeas estudiadas en el estudio DECODE, los varones y mujeres no diabéticos con edades comprendidas entre los 50-59 años presentan la misma prevalencia determinada por la definición del EGIR (7-23% en varones y 8-18% en mujeres). Cifras similares de prevalencia entre varones y mujeres se han publicado en varias poblaciones: irlandesa (21.8% vs 21.5% con la definición de la ATPIII), norteamericana (24.8% vs 22.8% con la definición de la ATPIII), española (24.5% vs 24.3% con la definición de la ATPIII), italiana (35.9% vs 32.9% con la definición de la OMS) o inglesa (12.6% vs 13.3% con la definición de la OMS).

En población general, por lo tanto, la prevalencia es muy variable. En EEUU, gracias a las encuestas nacionales de salud han publicado los datos de prevalencia de SM tanto por la definición de la NCEP-ATPIII como por la IDF (34). La población que reúne criterios por la definición de la ATPIII se sitúa en el $34.5 \pm 0.9\%$, con una ligera cifra más elevada en las mujeres ($35.4 \pm 1.2\%$) que en los hombres ($33.7 \pm 1.6\%$). Al calcular la prevalencia por la definición de la IDF, la tasa se elevó hasta un $39.0 \pm 1.1\%$ y en este caso la proporción hombres con SM fue superior ($39.9 \pm 1.7\%$) respecto a las mujeres ($38.1 \pm 1.2\%$).

TABLA 1.3.B. Prevalencia de SM separados por diferencia de género.

País	Estudio y Duración	Población	Prevalencia	Diseño del estudio	Edad y tamaño de la muestra	Definición empleada
Holanda	MORGEN Amsterdam, Maastricht, Doetinchem 1993-1995	Hombres	19.2%	Poblacional Tasa de participación: 50%	20-60 años N= 1378	OMS sin datos de microalbuminuria ni SOG
		< 40 a	13%			
		40-55 a	24%			
		> 55 a	33%			
		Mujeres	7.6%			
		< 40 a	3%			
		40-55 a	10%			
Suecia	Malmo Diet and Cancer Study	> 55 a	24%	Poblacional Tasa de participación no publicada	46-68 años N= 5296	OMS sin datos de microalbuminuria ni SOG
		Hombres	43.3%			
		40-55 a	38%			
		> 55 a	46%			
		Mujeres	26.3%			
España	Estudio VIVA 1995-1998	40-55 a	19%	Poblacional Tasa de participación: 66.9%	34-69 años N= 2025	OMS sin datos de microalbuminuria
		> 55 a	30%			
		Hombres	25.5%			
		< 40 a	21%			
		40-55 a	24%			
		> 55 a	31%			
		Mujeres	19.9%			
		< 40 a	10%			
		40-55 a	16%			
		> 55 a	30%			

TABLA 1.3.B. Prevalencia de SM separados por diferencia de género (cont.)

Francia	Estudio MONICA	Hombres Mujeres	23% 12%	Encuesta Tasa de respuesta: Hombres 67%, mujeres 59%	35-64 años N= 1153	OMS sin microalbuminuria.
USA	Estudio Framingham Offspring	Hombres Mujeres	26.9% 21.4%	Comunitario Tasa de respuesta: 85%	30-79 años n= 3224	ATPIII

Parece obvio que la diferencia entre ambas definiciones viene determinada por el umbral de perímetro abdominal, que se hace especialmente evidente en el caso del SM en varones. Si nos referimos a los datos publicados sobre población europea (35-38), se podría afirmar que aproximadamente un cuarto de la población presenta criterios diagnósticos de SM (39). La prevalencia es altamente variable en función del grupo de edad estudiado, la localización geográfica, las condiciones del estudio poblacional o las características sociales particulares de cada conjunto de individuos. Esta alta variabilidad por tanto es común también en el caso de la prevalencia evidenciada en España. En la muestra del estudio comentado con anterioridad, formada por 578 adultos de Canarias, la prevalencia fue de 24.4%, con un claro aumento en función de la edad (33). Un estudio realizado en Valencia, con una población de 292 personas no diabéticas de entre 25-65 años, demostró una prevalencia del SM fue del 31.8%, superior en varones que en mujeres (40). En otro

estudio realizado en áreas rurales y urbanas en la provincia de Segovia, se evaluaron 809 personas de entre 35-74 años y la prevalencia observada fue del 17% (15.7% en varones y 18.1% en mujeres) sin observarse diferencias significativas entre las zonas urbana y rural (41).

1.4. FISIOPATOLOGÍA

1.4.1. Introducción

El Síndrome Metabólico constituye una condición patológica de riesgo múltiple para el desarrollo de enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico (42,43). Los componentes del SM son la dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia, cifra patológicamente baja de HDL-c en plasma y cifras plasmáticas elevadas de lipoproteínas ricas en apolipoproteína B), elevación de la presión arterial y la glucemia plasmática y un estado protrombótico y proinflamatorio. Una gran mayoría de individuos que cumplen criterios de SM presentan datos de resistencia a la insulina, lo que les predispone a desarrollar prediabetes o diabetes mellitus tipo 2. La obesidad y la inactividad física pueden ser consideradas como la causa inicial determinante del SM (44); sin embargo, son necesarias una serie de susceptibilidades metabólicas para que el SM sea evidente. Dichas susceptibilidades comprenden alteraciones del tejido adiposo, manifestadas de forma típica por la obesidad abdominal, factores genéticos y raciales, el envejecimiento y desórdenes endocrinos. Las alteraciones genéticas que afectan a determinados componentes del SM suelen ser responsables a lo largo de la evolución de la patología de las diferentes expresiones del SM. El SM se asocia frecuentemente con otras condiciones patológicas, principalmente esteatosis hepática, cálculos de colesterol biliares, síndrome de apnea obstructiva del sueño, gota, depresión y poliquistosis ovárica (Tabla 1.4.A).

Tabla 1.4.A. Complicaciones médicas asociadas con la obesidad.

Sistema afectado	Patologías
Endocrino/Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • SÍNDROME METABÓLICO • Prediabetes • Diabetes mellitus tipo 2 • Resistencia insulínica • Dislipemia • Síndrome de ovario poliquístico
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • HIPERTENSIÓN ARTERIAL • Enfermedad coronaria • Insuficiencia cardíaca congestiva • Arritmias • Hipertensión pulmonar • Ictus isquémico • Enfermedad tromboembólica venosa
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Litiasis biliar • Pancreatitis • Esteatohepatitis y cirrosis hepática • Reflujo gastroesofágico
Musculoesqueléticas	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoartritis • Gota
Ginecológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones menstruales • Infertilidad
Genitourinarias	<ul style="list-style-type: none"> • Incontinencia urinaria
Oftalmológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Cataratas
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudotumor cerebro
Oncológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Ca de esófago, colon, vesícula biliar, próstata, mama, útero, cérvix, riñón
Respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de apnea obstructiva del sueño • Síndrome de hipoventilación

El riesgo de enfermedad CV asociado al SM es aproximadamente el doble en comparación con los individuos que no o tienen (26). Los datos de los meta-análisis más recientes, que incluyen más de 170000 personas, indican que la presencia de SM se corresponde con un riesgo relativo de eventos CV y muerte de 1.78 en varones y todavía mayor en mujeres, de 2.63. (45). Además, el riesgo se mantuvo tras realizar un ajuste estadístico para los factores de riesgo CV clásicos (RR 1.54), lo que indica que el riesgo que acompaña al SM no puede explicarse únicamente por la presencia de éstos últimos, lo que ha sido corroborado en otros estudios (46). En los pacientes no diabéticos, la posibilidad de convertirse en diabéticos es 5 veces superior. El SM parece favorecer la evolución de la enfermedad aterosclerótica a diversos niveles; la elevación de lipoproteínas ricas en ApoB puede promover la aterogénesis e iniciar el desarrollo de lesiones en el árbol vascular (47). El desarrollo y evolución de la placa de ateroma se encuentra acelerado en presencia de niveles bajos de HDL-c, elevación de la PA, elevación de citokinas inflamatorias y elevación de la glucemia (48). Las placas evolucionadas tienden a ser más inestables, lo que las predispone para su ruptura (49) y cuando ocurre, el estado protrombótico y proinflamatorio favorecido por el SM promueve la extensión del trombo.

1.4.2. Factores genéticos

A pesar de que no se encuentra entre los objetivos de ésta tesis la realización de un estudio genético para evaluar la relación entre la HTA y el SM, resulta de interés exponer brevemente los datos más novedosos sobre la base genética de esta relación.

Tanto la prevalencia de la HTA como su relación con el resto de componentes del SM tienen una peculiar influencia mediada por el género, la edad y la procedencia étnica. Una forma indirecta de determinar cómo modulan estos factores la asociación entre la HTA y el SM es evaluar con qué frecuencia aparecen de forma aislada o de forma conjunta con el resto de componentes en determinados subgrupos (44). Los datos muestran que la mayoría de pacientes hipertensos no presentan sólo un problema médico, lo que ocurre en una pequeña proporción de pacientes, lo que sugiere que probablemente se pueden diferenciar 2 formas diferentes de HTA esencial, uno con una fuerte dependencia genética (como puede ser la HTA que aparece en sujetos varones jóvenes de raza negra) y otro cuyas manifestaciones clínicas necesitan de un ambiente endógeno y exógeno, en relación con la dieta o el estilo de vida, que característicamente se relaciona con el SM (como la HTA del varón occidental de mediana edad de raza blanca). Resulta de alto interés la posibilidad de verificar si existe un gradiente de severidad en la aparición de la patología o si se trata de una diferencia en la respuesta a la terapia farmacológica entre ambas formas de HTA esencial.

La influencia de los factores genéticos y ambientales se puede observar en algunos trabajos basados en estudios poblacionales (50), en los que los pacientes con SM, comparados con los controles, tenían historia familiar de HTA ambos padres con una frecuencia 1.9 veces superior con datos ajustados por IMC, índice cintura/cadera, edad, género y raza). Resulta interesante la conclusión de que cuanto más componentes del SM presentan los padres, mayor es la prevalencia de SM en su descendencia (51).

Entre los factores ambientales, la falta de actividad física, el hábito tabáquico y la dieta rica en carbohidratos se han asociado de manera individual con cada uno de los componentes del SM. Por el contrario, los datos sobre las alteraciones genéticas presentan una mayor controversia. Los estudios realizados muestran una alta asociación entre el SM y algunos componentes del SM, no la HTA, en el cromosoma 3 (52), mientras otros indicadores con baja relación con la HTA tienen su origen en los cromosomas 2, 10 y 19, por lo que se puede sugerir que los estudios basados en el genoma concluyen que el núcleo metabólico del SM (tejido adiposo, lípidos, glucosa e insulina) poseen un fuerte control genético en los pacientes con SM pero no la HTA (53). Debido a la confusión que pueden generar estos datos debido a numerosos factores como la gran variabilidad racial, la falta de consistencia en los resultados de distintos laboratorios, etc, deben ser tomados en consideración con mucha cautela si bien sugieren relaciones útiles entre la homeostasis metabólica y de la presión arterial que pudieran relacionarse con la fisiopatología del SM.

1.4.3. Ejercicio físico y condiciones socioeconómicas

Existen varios trabajos que han relacionado de forma directa y significativa la incidencia de SM con el exceso de peso derivado de una insuficiente cantidad de ejercicio físico y con el sedentarismo (54-56). Estimaciones sobre la relación entre un tiempo excesivo viendo TV o delante de un ordenador han conducido a la conclusión de que estas actividades pueden doblar la probabilidad de desarrollar SM. Otras evidencias apuntan que por cada hora de aumento diario de estancia delante del televisor existe un 26% de aumento de prevalencia de SM en mujeres (57). La

magnitud de este efecto negativo del sedentarismo fue similar al efecto positivo que derivado de realizar 30 minutos extra de ejercicio físico diario. Es importante señalar que el beneficio que produce sobre los factores de riesgo CV la realización de ejercicio físico es frecuentemente independiente del efecto que provoca sobre el IMC u otros marcadores de exceso de adiposidad, por lo que se sugiere un efecto relacionado, pero independiente (57); y por consiguiente, el sedentarismo puede ser deletéreo per se y no por las modificaciones producidas sobre la composición corporal. Las circunstancias socioeconómicas también ejercen su influencia sobre la fisiopatología del SM y varios estudios lo avalan (58). Un estudio realizado en mujeres británicas de 60 a 79 años de edad observó el efecto acumulativo de las circunstancias socioeconómicas adversas en la infancia y en la vida adulta sobre diversos componentes del SM, observando una relación directa entre un nivel social o económico más bajo y una mayor prevalencia de SM (59).

En resumen, a pesar de que la resistencia a la insulina se asocia de forma directa con la obesidad y el acúmulo de tejido adiposo en la región troncular, no todos los obesos desarrollan resistencia insulínica. El músculo esquelético y el hígado, pero no el tejido adiposo, son los 2 responsables fundamentales en cuanto a la acción tisular de la insulina y están involucrados en el mantenimiento del balance de la glucosa, si bien la acción alterada de la insulina en los adipocitos también tiene un papel en el desarrollo del SM. En cada uno de los puntos señalados, la resistencia a la insulina y las moléculas proinflamatorias presentan una interacción con factores demográficos, de estilo de vida, genéticos y de desarrollo en el periodo embrionario. Sobre esta base,

existen más factores ambientales que podrían tener cierta relevancia como algunas infecciones o la exposición crónica a determinados fármacos, lo que interacciona de forma conjunta para contribuir a la creación de fenotipo individual (60-63). De esta manera, pueden favorecer los cambios necesarios para modificar los mecanismos reguladores de la PA. La HTA es frecuente en el SM, pero todavía más común es el hallazgo de cifras de PA normal-alta, lo que representa uno de los factores necesarios conducentes al diagnóstico de esta condición. En la población evaluada en el estudio Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA), el nivel de PA en el rango normal o la confirmación de HTA estuvo presente en más del 80% de los individuos con SM, seguido en cuanto a la prevalencia de factores, por orden decreciente de frecuencia, por la obesidad abdominal, las alteraciones lipídicas y la glucemia alterada en ayunas (64). La alta prevalencia de las alteraciones de la PA en el SM justifica que los sujetos hipertensos que reúnen criterios de SM presenten una elevada frecuencia de lesión asintomática de órgano diana como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la rigidez arterial y la aparición de microalbuminuria (64). Algunos de estas lesiones orgánicas silentes pueden hallarse de forma habitual en individuos con SM pero normotensos, lo que sugiere que el resto de factores que conforman este síndrome participan en el desarrollo de lesión orgánica de forma independiente a las alteraciones de la PA. De forma general, los componentes del SM se caracterizan por un alto grado de interacción, favoreciendo cada uno de ellos la aparición y acción del resto. Durante años se ha reconocido, por ejemplo, que los 2 principales factores del SM, como la obesidad y la resistencia a la insulina, pueden tener un papel fundamental

en el aumento de las cifras de PA, si bien los mecanismos exactos por lo que esta situación tiene lugar permanecen parcialmente desconocidos. Es necesario investigar en el conocimiento de varios factores que se asocian comúnmente con esta asociación como la hiperactividad del sistema simpático (65,66), la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (67), la alteración en el manejo renal de la sal (68) y la disfunción endotelial (69,70).

1.5. COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

1.5.1. Descripción general.

El conjunto de factores como la resistencia a la acción de la insulina, el exceso de peso y perímetro abdominal y los marcadores proinflamatorios han sido expuestos en el apartado de Fisiopatología para comprender el desarrollo del SM, el cual debe ser entendido desde sus componentes principales. Se pueden explicar desde una visión clásica con los factores de riesgo conocidos desde hace décadas junto a la introducción reciente de nuevos marcadores relacionados con el SM y con el aumento en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Actualmente, las definiciones de SM más ampliamente empleadas en la investigación y en la práctica clínica, tanto la de la NCEP-ATPIII como la de la IDF coinciden en incluir a la dislipemia aterogénica, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, especialmente la prediabetes, la obesidad abdominal y la PA elevada en los criterios diagnósticos.

1.5.2. Factores de riesgo

- 1.5.2.1. Dislipemia aterogénica. Los estados de resistencia a la insulina, como el SM, están frecuentemente relacionados con una alteración del metabolismo de los lípidos que favorece la dislipemia aterogénica, lo que contribuye a la aterosclerosis y la enfermedad CV. Los datos más recientes sobre la asociación entre dichas alteraciones y el SM señalan que existe una alteración a nivel molecular en la vía de señalización de la insulina, con sobreexpresión de las fosfatasas, junto a una activación de las proteín-quinasas que conduce a una

situación mixta de sensibilidad y resistencia a la insulina. Estas alteraciones pueden provocar lipogénesis *de novo*, que al unirse al exceso de ácidos grasos libres (AGL) exógenos, estimulan la producción hepática de partículas de VLDL-c ricas en Apo B (71). Cuando coexisten niveles elevados de VLDL-c y TG, se produce una transferencia de TG a LDL-c y HDL-c, convirtiendo estas partículas en ricas en TG y se provoca un circuito inverso para generar más moléculas de VLDL-c. Por consiguiente, las moléculas de VLDL-c se rompen en pequeñas partículas aterogénicas y las moléculas de LDL-c ricas en TG son también lisadas por la lipasa hepática para producir pequeñas partículas densas de LDL-c. Las moléculas de HDL-c ricas en TG son lisadas hacia pequeñas partículas de HDL-c, las cuales son fácilmente transportadas para su excreción renal, reduciendo las partículas de HDL-c libre en plasma. La sobreproducción de VLDL-c subyace bajo el perfil de los factores incluidos en la dislipemia aterogénica del SM y demás situaciones de resistencia insulínica.

La combinación de hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL-c y la presencia de partículas pequeñas, densas de LDL-c se ha relacionado con enfermedad CV. Especialmente la producción de estas pequeñas moléculas aterogénicas muestra una relación lineal con el riesgo de eventos clínicos adversos (72). Por estas razones, el análisis de LDL-c en plasma no resulta la medición más exacta para evaluar las partículas aterogénicas en pacientes con SM. Esta situación ha llevado a algunos autores a postular el criterio de colesterol no-HDL o el nivel

de ApoB para la estratificación de riesgo CV, por incluir la presencia de partículas LDL-c, VLDL-c y IDL-c (73) (Tabla 1.5.A).

TABLA 1.5.A. Perfil lipídico característico del síndrome metabólico

Ácidos Grasos Libres	↑
Triglicéridos	↑↑
Quilomicrones postprandiales	↑↑
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	↑↑
- VLDL 1	↑↑↑
- VLDL 2	↑
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	↑↑
Lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas	↑
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	↓↓
- HDL 1	↓
- HDL 2	↓↓↓
Apo B	↑
Apo A1	↓

1.5.2.2. Hiperglucemia.

Uno de los principales objetivos de los sistemas públicos de salud debe ser retrasar o prevenir aquellas patologías que tienen una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular, como la diabetes mellitus tipo 2. Es de reseñar que la relación entre glucemia e incidencia de diabetes no es lineal. El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es equivalente en sujetos con intolerancia hidrocarbonada que en aquellos con glucemia anómala en ayunas, pero estas dos entidades se superponen solamente en el 20%-25% de los casos (74). El estudio Hoorn mostró que el riesgo de conversión a diabetes mellitus tipo 2 durante 6,5 años de seguimiento fue 10 veces mayor en personas con intolerancia hidrocarbonada o glucemia alterada en ayunas en comparación con sujetos normoglucémicos (75). Estas evidencias han sido consideradas por la Asociación Americana de Diabetes para definir la prediabetes como la presencia tanto de intolerancia hidrocarbonada como de glucemia anómala en ayunas (76). Considerando que el punto de corte para dicha glucemia anómala en ayunas ha sido reducido recientemente a 100 mg/dl (77), la relevancia del estado prediabético ha sido claramente reforzada. La predisposición de los sujetos con criterios de prediabetes para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 ha sido confirmada en datos recientes: de los 872 participantes en el estudio *Insulin Resistance Atherosclerosis*, aquellos que presentaban tolerancia normal a la glucemia mostraron una incidencia de diabetes del 8% a los 5 años, mientras que el 33% de los individuos con intolerancia a la glucosa

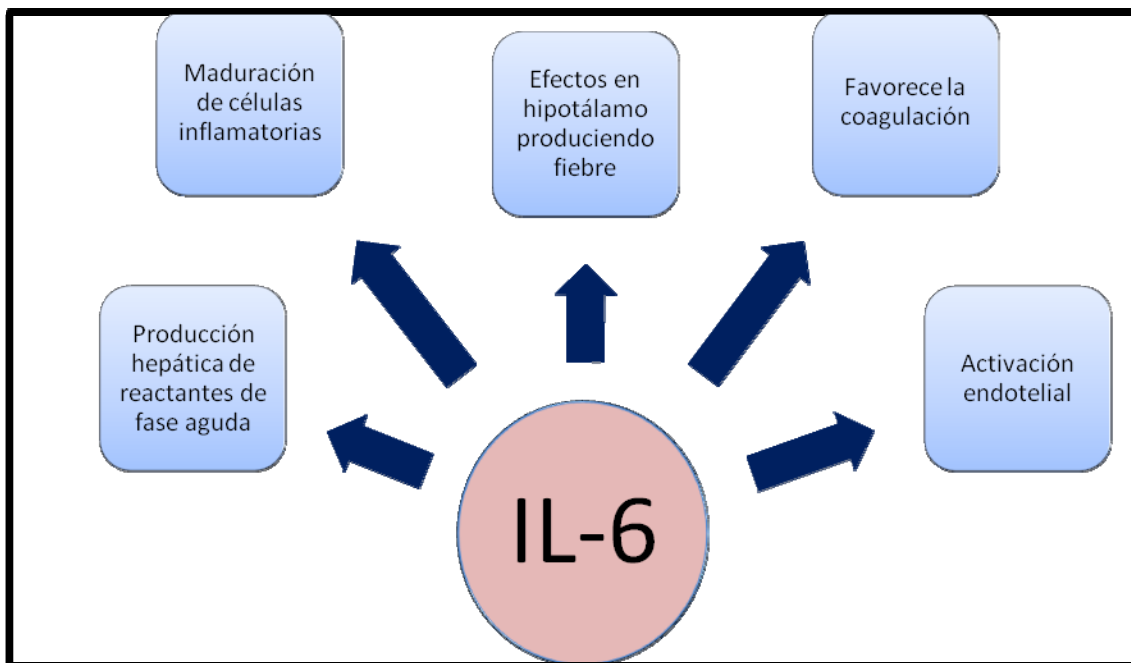
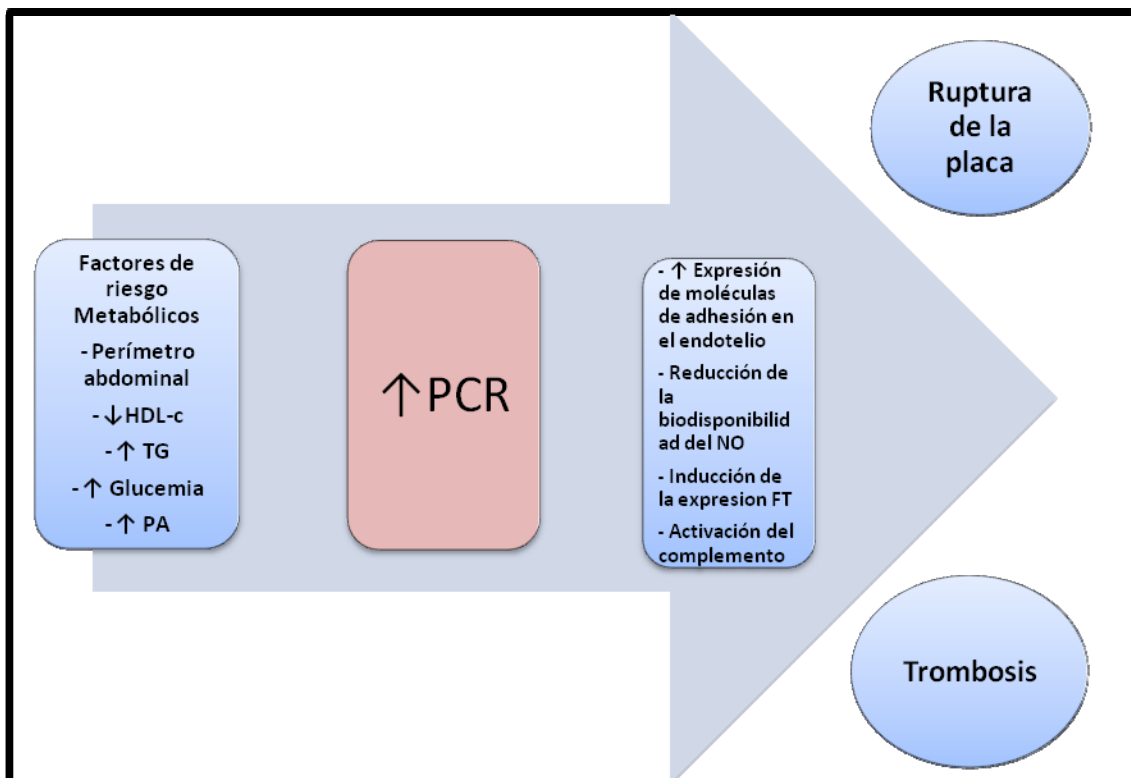
desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 durante el mismo período de tiempo (78). Estas alteraciones metabólicas han sido, asimismo, descritas en pacientes no diabéticos, en familiares de primer grado de afroamericanos diabéticos tipo 2 que desarrollan la intolerancia hidrocarbonada y diabetes mellitus tipo 2 (79). De los pacientes estadounidenses con sobrepeso, con edad comprendida entre 45-74 años, incluidos en el estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, un 12,5% tenían diabetes mellitus conocida, un 10,8% tenían diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada, un 22,6% eran prediabéticos (17,1 % con intolerancia hidrocarbonada, 11,1 % con glucemia alterada en ayunas y 5,6% ambas) y un 54,1% presentaban un metabolismo hidrocarbonado normal (80). Datos recientes de nuestro grupo revelan que dos tercios de la población hipertensa seguida en Unidades de Hipertensión hospitalarias presentan alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (81).

1.6.2.3. Obesidad abdominal

Aunque la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 y resistencia a la insulina, y un factor de riesgo significativo que eleva el riesgo CV, no todos los pacientes obesos son insulínrrresistentes, ni tienen alto riesgo de DM o enfermedad CV (82). Esto explica porqué la obesidad ha sido considerado un factor de riesgo modificable comparado con la HTA, la dislipemia o el tabaquismo. Sin embargo, para cualquier cantidad de grasa

corporal, el subgrupo de individuos con un exceso selectivo de tejido adiposo intraabdominal, o visceral, se encuentra en riesgo CV sustancialmente mayor al tener mayor posibilidad de presentar SM (83,84). Aunque el exceso de grasa visceral se relaciona con diversas alteraciones aterogénicas y diabetogénicas, ha existido debate sobre si la obesidad abdominal es un factor causal o simplemente un marcador de un perfil dismetabólico. Al evaluar la fisiopatología de la obesidad visceral observamos que el metabolismo de los ácidos grasos no esterificados o libres, AGL, puede contribuir al estado de resistencia insulínica que presenta esta población. Los adipocitos hipertróficos intraabdominales se caracterizan por un estado de lipólisis que se torna resistente al efecto antilipolítico de la insulina (85,86). El flujo resultante de AGL hacia la vía hepática puede generar un aumento de la gluconeogénesis. La resistencia insulínica hepática se asocia con una reducción de la degradación de las moléculas de Apo B y un aumento de la producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Una dieta rica en grasas saturadas promueve la adiposidad visceral y la resistencia periférica a la acción de la insulina. Se ha propuesto que la elevación de AGL puede ser el estímulo para la secreción de insulina y podría tener un papel crucial en la etiología de la resistencia a la insulina, particularmente en lo que concierne al metabolismo hepático de los carbohidratos y los lípidos. Sin embargo, existen otros factores que ayudan a explicar estas alteraciones del perfil metabólico de los pacientes con obesidad abdominal (87). Diversas evidencias han demostrado que el tejido adiposo no

solo tiene como función el almacenamiento y movilización de grasas sino que se debe considerar un importante órgano endocrino que tiene la capacidad de liberar numerosas citoquinas, entre otras, moléculas inflamatorias como la IL-6 (Figura 1.5.B) y el TNF- α . Los pacientes obesos tienen infiltración por macrófagos en el tejido adiposo, lo que podría contribuir al perfil proinflamatorio que presentan (88,89). El nivel plasmático de PCR, un marcador inflamatorio que se considera predictor de riesgo de cardiopatía isquémica, está elevado en los pacientes con obesidad abdominal (90). Sin embargo, el nivel plasmático de adiponectina, polipéptido derivado del tejido adiposo, al contrario que las citoquinas proinflamatorias, está reducido en dichos pacientes (91). La adiponectina posee numerosos efectos favorecedores de la fisiología metabólica y vascular, mejorando la respuesta a la acción insulínica y generando una protección potencial contra la aterosclerosis (92). El nivel reducido de adiponectina puede ser un factor favorecedor de los efectos deletéreos metabólicos y aterogénicos, favorecidos por la elevación de la PCR (Figura 1.5.C) que desarrollan los pacientes con obesidad abdominal. Los pacientes con obesidad abdominal que cumplen criterios de SM tienen elevaciones en la cifra plasmática de PCR acompañadas de IL-6 y TNF- α , mientras que existe un descenso significativo de la concentración de adiponectina (93,94).

FIGURA 1.5.B. Representación esquemática de los múltiples efectos biológicos de la IL-6**FIGURA 1.5.C.** Demostración esquemática de los efectos proinflamatorios de la PCR.

1.6. PRONÓSTICO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

El diagnóstico de SM debe permitir una identificación precoz de una determinada población con exceso de tejido adiposo y resistencia a la acción de la insulina; por esta razón puede considerarse como una herramienta clínica para la selección de pacientes con un elevado riesgo de desarrollar enfermedad CV. Aunque a la hora de determinar el diagnóstico pueden existir confusiones sobre su precisión para cuantificar el riesgo, las definiciones actuales de SM permiten identificar una población con un riesgo CV superior al que se puede predecir por los factores de riesgo CV tradicionales de forma aislada (95-97). Como ejemplo, una mujer de 55 años con obesidad abdominal, dislipemia aterogénica y una glucemia en ayunas de 110 mg/dl se clasifica como de bajo riesgo por las tablas de Framingham; sin embargo, es sobradamente aceptado que tanto la obesidad abdominal como la hipertrigliceridemia, la cifra reducida de HDL-c, la resistencia a la insulina y la prediabetes son factores de riesgo CV independientes para el desarrollo de enfermedad coronaria (98-102). En realidad, los pacientes con SM que se consideran de bajo riesgo según las tablas de estratificación de riesgo de Framingham frecuentemente presentan aterosclerosis subclínica y, por tanto, suelen desarrollar altas tasas de enfermedad CV, de la misma manera que los grupos de pacientes de alto riesgo (103,104). En el estudio Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE), los varones que se clasificaron como de bajo riesgo CV (riesgo a 10 años, <5%) por el modelo del European Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) que cumplían criterios de SM,

desarrollaron aproximadamente 3 veces más eventos CV mortales que los pacientes sin SM (105). Un aumento similar de tasa de eventos se ha observado en otros estudios cuyo objetivo fue el descenso de las cifras de lípidos (106). Por lo tanto, parece evidente que la condición de SM aumenta el riesgo de sufrir patología CV incluso en pacientes considerados como de riesgo bajo y en población general (107).

El SM representa un riesgo no cuantificado por los modelos tradicionales y por tanto un grupo de pacientes que pueden escapar de medidas terapéuticas fundamentales, farmacológicas y no farmacológicas, para mejorar su pronóstico. Por lo tanto, sería útil la reclasificación por los modelos clásicos, como Framingham, de los pacientes en función de cumplir o no criterios de SM (Figura 1.6.A).

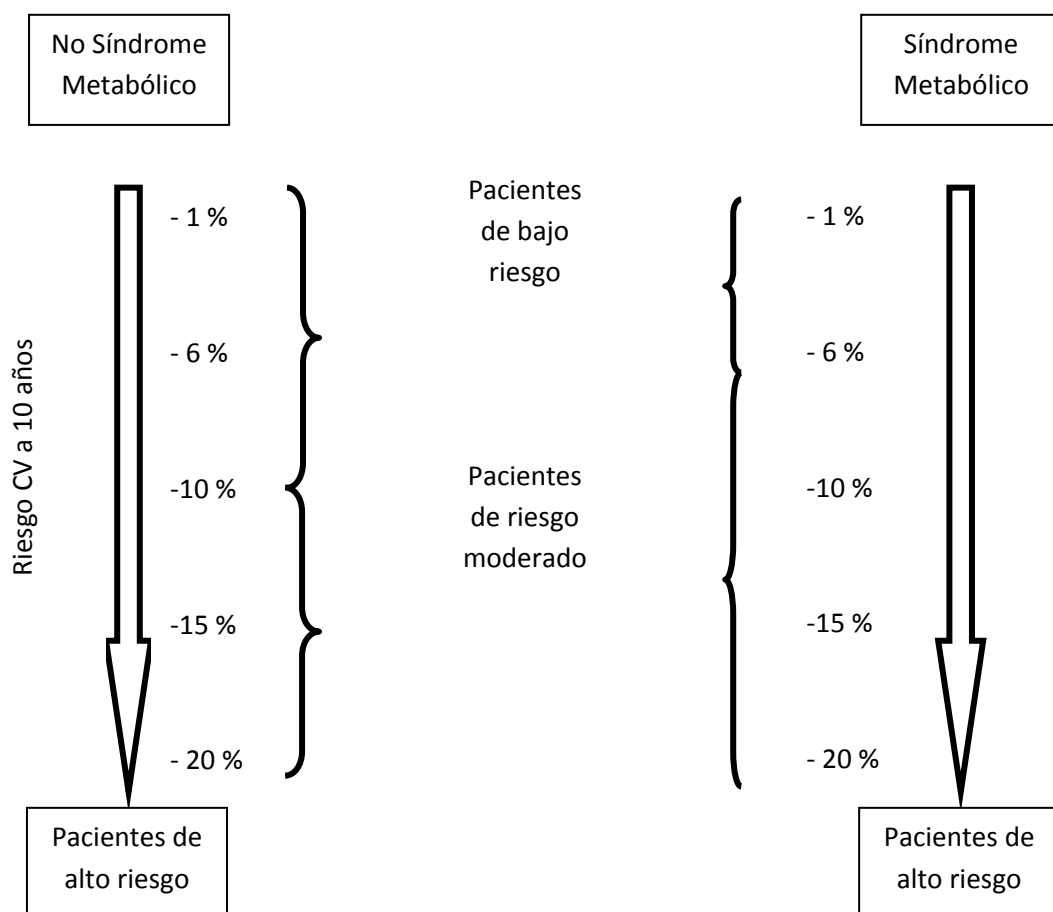
Para evaluar la relación entre la presencia de SM y la aparición de patología coronaria, enfermedad CV y desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, se ha investigado la cohorte de pacientes incluidos en el estudio Framingham Heart Study Offspring (108), incluyendo 3233 individuos de mediana edad con un seguimiento medio de 8 años. Existió una evidente y significativa relación entre la presencia de SM y el desarrollo de las patologías estudiadas. El riesgo relativo ajustado a la edad de la población estudiada demostró un aumento relevante en los pacientes con SM; en varones para enfermedad CV fue de 2.88 (IC 95%, 1.99-4.16), para enfermedad coronaria fue de 2.54 (IC 95%, 1.62-3.98) y para diabetes mellitus tipo 2 de 6.92 (IC 95%, 4.47-10.81) mientras en las mujeres el aumento del riesgo relativo fue más modesto: 2.25 (IC 95% 1.31-3.88), 1.54 (IC 95% 0.68-3.53) y 6.9 (IC 95% 4.34-10.94%), respectivamente. Por consiguiente, el riesgo poblacional atribuible al SM se aumentó en varones un 34%

para enfermedad CV, un 29 % para enfermedad coronaria y un 62% para la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2, mientras que en mujeres estos porcentajes fueron de 16%, 8% y 47%. Estos resultados son concordantes con otros publicados (109,110) aunque las cifras varían desde resultados modestos hasta grandes aumentos del riesgo. En todos los estudios se ha demostrado una relación directa entre la presencia de un mayor número de componentes del SM con el riesgo de patología CV, lo que podría traducir un efecto aditivo que también se observa en la posibilidad de padecer enfermedad coronaria o convertirse en diabético. El SM se relaciona con el desarrollo de DM y los pacientes tienen un riesgo hasta 6 veces superior, lo que se eleva aún más si la glucemia alterada en ayunas se encuentra entre los componentes del SM (111). La glucemia alterada en ayunas traduce un desequilibrio en el control del metabolismo hidrocarbonado y un descenso importante en la sensibilidad a la acción de la insulina, por lo que aumenta el riesgo de diabetes, en especial cuando se acompaña de obesidad central. El estudio poblacional Hoorn, europeo, incluyó 1364 personas entre 50 y 75 años, no diabéticos, de raza blanca, seguidos durante 10 años, para estudiar la relación entre la presencia de SM y desarrollo de enfermedad CV. Los resultados demostraron que la prevalencia de SM en la población, según la definición de la NCEP ATP III fue de 19% en varones y 26% en mujeres, lo que se relacionó significativamente con la posibilidad de presentar un evento CV (angina de pecho, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) 2 veces superior en ambos sexos tras el ajuste por edad (112). No obstante, este riesgo se ve reducido cuando se ajusta por la tabla de Framingham. Numerosos datos han

establecido, por tanto, al SM como un importante marcador de riesgo. Estos datos demuestran la probable relación positiva en población general entre la presencia de SM y la posibilidad de aparición de eventos CV potencialmente mortales y diabetes mellitus tipo 2. Asimismo, existen diversas evidencias de peso que justifican la relación estrecha en el mismo sentido en pacientes de alto riesgo, fundamentalmente los que ya han sufrido un evento CV. En el estudio GISSI-Prevenzione se incluyeron 10384 pacientes que habían sufrido un IAM reciente con un seguimiento de 42 meses. Se realizó un subestudio para evaluar la prevalencia de SM y su relación con el pronóstico en general y CV en particular (113). Los resultados del estudio mostraron una prevalencia de 29,3% de SM, más frecuente en mujeres; comparados con el grupo control, los pacientes con SM tuvieron un 29% ($p=0,002$) de exceso de probabilidad de desarrollo de eventos CV y mortalidad. Asimismo, la probabilidad de convertirse en diabéticos fue 2 veces mayor, también superior en mujeres, que crecía según aumentaba el número de componentes del SM. De forma importante, la reducción del peso corporal durante el seguimiento se relacionó con una reducción en la probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 (114). En relación con los pacientes hipertensos con SM, existen numerosas evidencias que apuntan hacia un indudable aumento de la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 (115), lo que se traduce en la mayor probabilidad de presentar enfermedad coronaria. Tanto la hipertensión como la diabetes tipo 2 son conocidos factores predictores de enfermedad coronaria y la relación entre ambos está aumentada en presencia de resistencia insulínica, obesidad abdominal y por tanto, SM.

En resumen, los grandes análisis comparativos y metaanálisis han demostrado el aumento del riesgo CV y mortalidad asociada a la presencia de SM. Un análisis exhaustivo de una gran cantidad de estudios prospectivos que evaluó el impacto de SM en el riesgo relativo de mortalidad global y de origen CV (116) demostró un aumento del riesgo asociado al SM de 1.27 (CI 95% 0.90-1.78) para mortalidad de cualquier causa y de 1.65 (CI 95% 1.38-1.99) para origen CV empleando la definición de la NCEP ATPIII. Una revisión sistemática de estudios longitudinales y metaanálisis de estudios que incluyeron pacientes con SM para evaluar su relación con eventos CV y mortalidad incluyó más de 172000 pacientes (117). Los resultados principales indican un riesgo significativamente aumentado en relación al SM, independientemente de la definición empleada y la metodología de los estudios. Se demostró un riesgo relativo asociado de eventos CV y muerte asociado al SM 1.78 (IC 95% 1.58-2.00). La asociación fue más potente en las mujeres (RR 2.63 vs. 1.98, $p=0.09$), en estudios que incluyeron individuos de bajo riesgo (RR 1.96 vs. 1.43, $p=0.04$), y en estudios que emplearon la definición de la OMS (RR 2.68 y 2.06 vs. 1.67 para la NCEP ATPIII y 1.35 para otras definiciones; $p<0.005$). La asociación se mantuvo tras realizar el ajuste por los factores de riesgo tradicionales (RR 1.54, IC 95% 1.32-1.79).

Figura 1.6.A. Relación entre categorías de riesgo CV y grupo de pacientes en función de presentar SM.



2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Analizar la prevalencia de síndrome metabólico en la población de pacientes con hipertensión arterial esencial atendidos en nuestra Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular.
- Analizar la modificación sobre el riesgo cardiovascular que experimentan los pacientes con hipertensión arterial esencial que reúnen los criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar las características clínicas generales de la población hipertensa en función de desarrollar o no SM.
- Describir la prevalencia de SM metabólico en la población hipertensa en función del riesgo cardiovascular añadido.
- Evaluar la aparición de lesión orgánica asintomática en la población estudiada según tengan o no SM.
- Observar la aparición de nuevos casos de Diabetes mellitus tipo 2.
- Analizar la variación del perfil lipídico y la alteración de diversos parámetros bioquímicos implicados en la aparición de eventos cardiovasculares.

- Analizar la evolución de la función renal en pacientes hipertensos con y sin síndrome metabólico.
- Analizar el grado de control de la presión arterial en la población hipertensa con y sin síndrome metabólico y la eventual necesidad de modificar las estrategias terapéuticas
- Examinar la utilidad de las actuales guías para el manejo de la hipertensión arterial en el subgrupo de pacientes con síndrome metabólico.
- Evaluar la carga asistencial que genera la población que cumple criterios de SM

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. Material

3.1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico observacional no aleatorizado, con dos partes bien diferenciadas para dar respuesta a los dos objetivos principales del estudio:

- ❖ Un análisis de corte transversal para conocer la prevalencia de síndrome metabólico (SM) en nuestra población global de pacientes con hipertensión arterial esencial, mediante la realización de un estudio comparativo para conocer la diferencia de prevalencia según la definición de SM empleada y reconocer los rasgos que caracterizan a los pacientes hipertensos con SM. Se realiza asimismo un subanálisis de la población hipertensa en función del riesgo cardiovascular añadido.
- ❖ Un análisis anterógrado de una cohorte de pacientes hipertensos, con un seguimiento mínimo de 2 años, para conocer la prevalencia de SM y analizar las posibles diferencias en la evolución de los factores de riesgo cardiovascular, parámetros metabólicos y de función renal a lo largo del seguimiento en las poblaciones con y sin SM.

Además, se realizan diversos subestudios en la población estudiada para dar respuesta a diversas variables secundarias como:

1. Estudio de prevalencia de SM según diferencias de sexo, edad y características antropométricas

2. Estudio de la prevalencia de cada componente del SM en la población estudiada
3. Evaluación de las diferencias en la prevalencia de SM en la población hipertensa según la definición empleada.
4. Estudio de prevalencia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado como situación clínica que añade mayor riesgo cardiovascular.
5. Estudio de la función renal de las poblaciones en función de presentar SM
6. Estudio de prevalencia de SM en subpoblaciones de hipertensos según la estratificación de riesgo cardiovascular añadido.
7. Comparar la prevalencia de SM en la población hipertensa según la definición empleada y analizarla en subpoblaciones según el riesgo cardiovascular añadido.
8. Analizar la aparición de nuevos casos de Diabetes tipo 2 en el estudio anterógrado de pacientes hipertensos según tengan o no SM.
9. Realizar un análisis comparativo sobre el grado de control de PA en el estudio anterógrado en los pacientes hipertensos según tengan o no SM.
10. Estudio de la evolución de la función renal tras el periodo de seguimiento de las cohortes con y sin SM.
11. Realizar un análisis comparativo del tratamiento farmacológico que reciben los pacientes en el estudio anterógrado y evaluarlo según población hipertensa con o sin SM.

3.1.2. Definiciones

En el estudio de prevalencia del SM en nuestra población de pacientes hipertensos se utilizarán dos definiciones de SM; se compararán los datos siguiendo los criterios de la NCEP ATP-III (20), que diagnostican el SM cuando se cumplan 3 o más de los siguientes: obesidad abdominal, definida mediante la presencia de un perímetro de cintura igual o superior a 102 cm en los varones y a 88 cm en las mujeres; presión arterial superior o igual a 130 y/o 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo actual (en este estudio se consideró que todos los pacientes cumplían este criterio); glucemia venosa en ayunas superior o igual a 110 mg/dl, o diagnóstico previo de diabetes; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) inferior a 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres, y cifra de triglicéridos en ayunas superior o igual a 150 mg/dl. Éstos datos se comparan con los criterios de la IDF (21), que definen el SM como la presencia obligada de obesidad abdominal, definida por un perímetro de cintura superior o igual a 94 cm en varones y 80 cm en mujeres, junto con al menos 2 de los 4 siguientes: presión arterial superior o igual a 130 y/o 85 mmHg o tratamiento antihipertensivo actual; glucemia venosa en ayunas superior o igual a 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes; HDL-c inferior a 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres, y cifra de triglicéridos en ayunas superior o igual a 150 mg/dl (Tabla 3.A). Para el estudio de prevalencia y análisis de las características del grupo de pacientes con HTA esencial y SM se empleó la definición de la NCEP ATP-III (20).

La IRC se definió según la clasificación de las guías K/DOQI (118), y se estimó la tasa de filtrado glomerular mediante 3 fórmulas, el aclaramiento de creatinina en orina de 24h, la fórmula de Cockcroft-Gault y la fórmula MDRD-4 (119,120). La microalbuminuria se definió cuando la excreción urinaria de albúmina en orina recogida durante 24h fue mayor de 30 mg y menor de 300 mg.

Para la medida de la PA se llevaron a cabo 3 tomas consecutivas con 3 minutos de intervalo entre mediciones con el paciente en sedestación, con aparatos semiautomáticos validados, tras 5 minutos de reposo, descartando la primera toma y calculando la media entre la segunda y tercera toma, según los criterios internacionales (ver apartado 3.2.1.1). Se consideró control de PA cuando la media de PA en consulta fue menor de 140/90 mmHg.

El perímetro de la cintura se midió con una cinta métrica a la altura de las espinas ilíacas superiores pasando por el ombligo y con el paciente en bipedestación respirando normalmente.

Los procedimientos analíticos se efectuaron en el laboratorio habitual de nuestro centro.

Tabla 3.A. Comparación de los criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico según las definiciones de la NCEP ATP-III y la IDF.

Organismo	NCEP ATPIII	IDF
Criterio principal		Obesidad abdominal
Obesidad Abdominal	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm	Varón ≥ 94 cm Mujer ≥ 80 cm
Glucosa (mg/dl)	≥ 110	≥ 100
HDL-c (mg/dl)	Varón ≤ 40 Mujer ≤ 50	Varón ≤ 40 Mujer ≤ 50
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	≥ 150
Presión Arterial (mmHg)	$\geq 130/85$	$\geq 130/85$

- Por la NCEP ATPIII se precisan cumplir 3 o más criterios para el diagnóstico; por la IDF se necesita cumplir el criterio de obesidad abdominal y al menos 2 del resto (20,21).

3.1.3. Grupo de estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron reclutados desde la consulta ambulatoria de la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario 12 de Octubre. Esta es una consulta absolutamente monográfica en hipertensión arterial y riesgo vascular, que da asistencia como centro de referencia a la Área Sanitaria 11 de Madrid, área que comprende un total de 887.134 habitantes según datos del 31 de Diciembre de 2007 (121). La selección de los

pacientes se realizó de acuerdo a unos criterios de inclusión y exclusión que exponemos a continuación:

- *Criterios de inclusión:*

- Pacientes diagnosticados de hipertensión arterial esencial.
- Pacientes atendidos en la consulta de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario 12 de Octubre y estudiados según el protocolo habitual de la consulta.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con edad superior a 15 años y sin límite superior de edad.
- Para el subestudio de valoración del riesgo CV según las recomendaciones internacionales se seleccionó una muestra de pacientes con un seguimiento mínimo de 2 años en consulta.

- *Criterios de exclusión:*

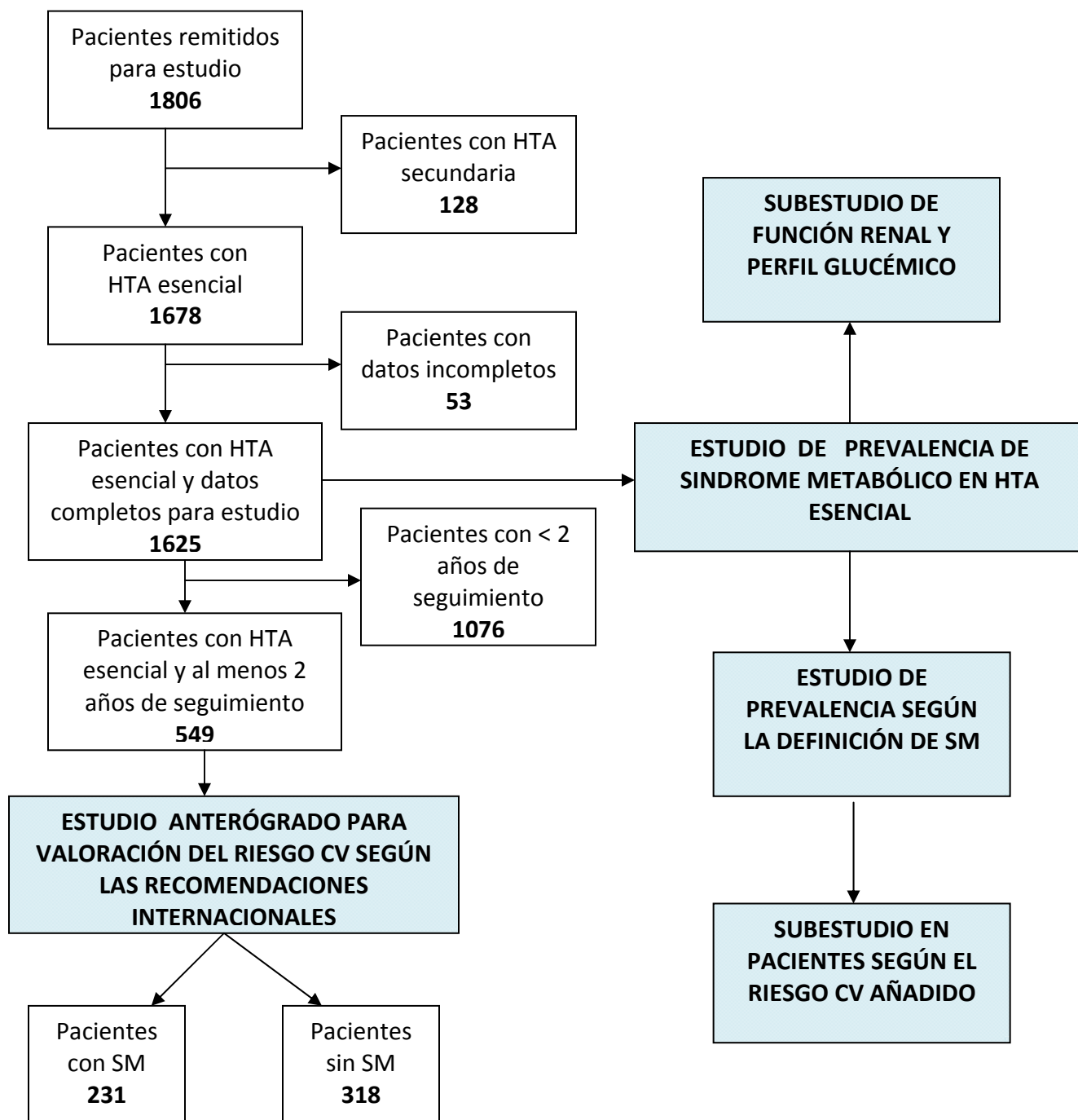
- Pacientes con hipertensión arterial secundaria: hipertensión vasculorrenal, hiperaldosteronismo primario, hÍper e hipotiroidismo, Feocromocitoma, Síndrome de Cushing, y coartación aórtica.
- Embarazo
- Pacientes en los que no se puede descartar hipertensión arterial secundaria o siguen en estudio.
- Pacientes con hipertensión maligna, fracaso renal agudo, nefropatía primaria y conectivopatías.

3.1.4. Proceso de selección

En el periodo comprendido entre Septiembre de 2001 y Septiembre de 2002, un total de 1.806 pacientes fueron remitidos a nuestro centro para estudio de su hipertensión. Tras la realización del estudio diagnóstico habitual, se identificaron 1.678 pacientes con hipertensión arterial esencial, y 128 pacientes con hipertensión arterial secundaria: 54 casos de hipertensión vasculorrenal, 29 casos de hipertensión de causa renal, 15 casos de hiperaldosteronismo primario, 5 feocromocitomas y 25 casos de hipertensión secundaria de otras etiologías. De los 1678 pacientes con hipertensión arterial esencial se excluyeron aquellos casos en los que no se disponía de información completa para la determinación del síndrome metabólico. Por tanto, el grupo de estudio para analizar la prevalencia de SM en la hipertensión arterial esencial se constituyó con 1.625 pacientes, quedando dividido en 2 grupos, según cumplieran criterios de SM por la NCEP ATP-III ($n= 802$) o no lo cumplieran ($n= 823$).

De los 1.625 pacientes con HTA esencial, se excluyeron aquellos con un seguimiento inferior a 2 años ($n=1076$), y en el grupo restante ($n=549$) se realizó el análisis sobre la modificación del riesgo CV de esta población, dividida en 2 grupos, según presente criterios de SM ($n= 231$) o no ($n=318$), siguiendo las recomendaciones internacionales vigentes en las Guías de actuación clínica para pacientes hipertensos. (Figura 3.B).

Figura 3.B. Proceso de selección de pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión



3.2. Elementos técnicos

La consulta de Hipertensión del Hospital 12 de Octubre se caracteriza por estar altamente protocolizada desde su creación, y en los últimos 22 años, está completamente informatizada.

A continuación desarrollamos el protocolo de manejo del paciente hipertenso en nuestra Unidad, respecto a los criterios diagnósticos habitualmente utilizados, el despistaje de la hipertensión arterial secundaria que se lleva a cabo, las pruebas complementarias realizadas, el manejo terapéutico y finalmente el soporte de historia clínica informatizada que se maneja.

3.2.1. Manejo diagnóstico

3.2.1.1. Medición de la presión arterial

Las mediciones de la presión arterial en la consulta se realizan de acuerdo a la siguiente metodología, siguiendo las recomendaciones internacionales (122)

- *Condiciones del paciente:* la postura del paciente es en sedestación, con el brazo extendido y apoyado sobre una mesa, de tal forma que el brazo descansa a la altura del corazón. El sujeto ha estado previamente en reposo, y se aguardan unos minutos de permanencia en la consulta antes de iniciar las mediciones de presión arterial. Adicionalmente, se realiza a todos los sujetos una toma de presión en bipedestación. Antes de la consulta se

advierde a los sujetos que se abstengan de fumar o tomar café. En los pacientes que toman medicación, se indica que la dosis diaria se tome después de la consulta, para que la lectura de presión arterial no se interfiera con una toma reciente de fármacos antihipertensivos.

- *Equipo:* Todas las mediciones se efectúan con esfigmomanómetros de columna de mercurio. En la consulta se dispone hasta 3 anchos de manguito para que la adaptación al tamaño del brazo sea la adecuada.

- *Técnica:* En cada medición de presión arterial se efectúan un mínimo de dos lecturas, repitiéndose si hay disparidad mayor de 5 mmHg. El manguito se infla por encima de la presión arterial sistólica y se desinfla a un ritmo entre 2 y 3 mmHg/segundo. Los puntos para establecer las presiones sistólica y diastólica son los sonidos primero y quinto de Korotkoff respectivamente. Todas las medidas se realizan con una aproximación de 2 mmHg.

- *Observadores:* Todas las mediciones de presión arterial se realizan por personal de enfermería, con dedicación exclusiva a la Unidad de Hipertensión, y con entrenamiento en la técnica previamente descrita, o por personal facultativo, también cualificado.

- *Monitorización ambulatoria de PA (MAPA):* En una proporción de pacientes del grupo de seguimiento se obtuvieron datos de MAPA, realizado mediante un dispositivo Spacelabs 90207 (Washington, EEUU), midiendo la PA en una jornada cotidiana del paciente, en el brazo óptimo del paciente con un manguito adecuado. Se interrogó en cada caso por las horas de actividad y descanso. Se programaron mediciones cada 20 minutos en periodo de actividad y cada 30 minutos en periodo de descanso durante 24 horas consecutivas.

3.2.1.2. Diagnóstico de la hipertensión arterial esencial

Al tratarse de una cohorte histórica, la definición de HTA dependía de las directrices vigentes. Los límites de normalidad de la presión arterial actualmente aceptados son de 140 mmHg para la sistólica y 90 mmHg para la diastólica (122), y cuando esta cifra puede ser medida reiteradamente en diferentes visitas.

3.2.1.3. Diagnóstico de hipertensión arterial secundaria

Aunque el protocolo clínico de la Unidad de Hipertensión es sencillo: anamnesis, exploración física, hemograma y bioquímica completa de sangre con perfil hepático, renal, lipídico y tiroideo y orina elemental, sedimento y cociente albúmina/creatinina, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecografía renal, consideramos que su aplicación adecuada es lo bastante sensible como para permitir sospechar e investigar la mayor parte de causas secundarias de hipertensión arterial.

Así, un sedimento urinario, una cuantificación de albúmina en orina y una estimación de función renal, junto con ecografía renal, permiten detectar casi cualquier anomalía renal que pueda estar implicada en la génesis de la hipertensión. La presencia de soplos vasculares o paraumbilicales, junto con una accesibilidad al Eco-Doppler renal, para cualquier caso clínicamente sospechoso, completan un diagnóstico razonable de la hipertensión vascularrenal.

Gran parte de las alteraciones endocrinas pueden ser sospechadas con un interrogatorio adecuado, que esta protocolizado en la consulta, desde las alteraciones tiroideas al feocromocitoma, y posteriormente confirmadas por la petición hormonal específica. La presencia de cualquier tipo de hipermineralcorticismo puede ser fácilmente detectado por la hipopotasemia, y el exceso de glucocorticoides produce un patrón de alteraciones bioquímicas y cambios fácilmente reconocibles en una exploración física.

Por último, una coartación aórtica se acompaña de signos patognomónicos en la radiografía torácica y la mayor parte de alteraciones cardiológicas o neurológicas se acompañan de signos y síntomas más severos que la elevación de la presión arterial, si bien por protocolo se realiza una medición de PA en los miembros superiores e inferiores del paciente de forma basal y según manifestaciones clínicas.

Adicionalmente a nuestras pautas de exclusión de etiologías secundarias en la hipertensión arterial, dentro de los planteamientos del presente estudio, cuando existía alguna sospecha de hipertensión secundaria y esta no estaba razonablemente descartada, se excluía al paciente del estudio, con lo que de una forma clínicamente razonable puede considerarse al grupo de estudio como constituido por hipertensos esenciales.

3.2.1.4. Diagnóstico de Síndrome Metabólico

Los criterios diagnósticos de SM y la metodología empleada han quedado definidos y expuestos en los apartados 1.2.2 y 3.1.2.

3.2.2. Manejo terapéutico

Durante el período de estudio se han empleado 6 grupos de fármacos antihipertensivos, recomendados como primer escalón terapéutico en la hipertensión arterial esencial: diuréticos, betabloqueantes, antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAI), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), calcioantagonistas y alfabloqueantes. Los tratamientos antihipertensivos han sido prescritos por diferentes médicos, de la Unidad de Hipertensión, con homogeneidad de criterios terapéuticos siguiendo los criterios nacionales e internacionales de manejo terapéutico del paciente hipertenso (2).

3.2.3. Base de datos de la consulta

La consulta de Hipertensión arterial no solamente está altamente protocolizada, lo que permite realizar estudios como el que nos ocupa, sino que desde hace varios años está totalmente informatizada. La información está dividida en dos ficheros distintos: la parte fija y las revisiones.

- Parte fija: es la que se completa con las primeras visitas del paciente y con su estudio basal, sin que sea modificada posteriormente. Aquí se reflejan los siguientes datos:
 - Datos de filiación del paciente: nombre, apellidos, número de historia clínica, dirección completa.

- Antecedentes personales del paciente: comenzando por la historia de su hipertensión, fecha de diagnóstico, tratamiento previo, siguiendo por sus hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, café ...) y una completa anamnesis por órganos y aparatos dirigida a la enfermedad hipertensiva
- Antecedentes familiares: donde se recogen la existencia familiar de hipertensión, diabetes, nefropatía y cardiopatía, y el grado de parentesco.
- Sintomatología relacionada con hipertensión y afectación cardíaca, renal, neurológica o vascular periférica que puede deberse a repercusión hipertensiva o sugiera etiología secundaria.
- Exploración física completa, dirigida a hipertensión, incluyendo un fondo de ojo practicado por una persona entrenada.
- Diagnósticos: con los datos aportados por el paciente de estudios previos y los realizados durante la revisión basal se completan todos los diagnósticos relacionados: etiología de hipertensión, factores de riesgo cardiovascular, repercusión hipertensiva, alteraciones metabólicas concomitantes.
- Otros: Aunque la historia tiene una estructura fija de variables, es imposible que contemple todas las posibilidades, por ello existen campos libres, donde se desarrollan comentarios extensos, aclaraciones, etc. para el adecuado uso clínico.

- Revisiones: después del estudio inicial se dispone de otro fichero donde se van recogiendo las modificaciones evolutivas del paciente hipertenso. Se citan las consultas necesarias, aunque se suelen crear 4 fichas nuevas el primer año y después 2 fichas más por cada año de seguimiento donde se recoge la siguiente información:
 - Datos de las mediciones del paciente: peso, talla, perímetro abdominal, IMC, presión arterial en sedestación y ortostatismo en ambos brazos, frecuencia cardiaca, registro ambulatorio de presión arterial (MAPA), registro de Automediciones de presión arterial ambulatorias (AMPA) del paciente .
 - Datos de las determinaciones analíticas del paciente.
 - Datos de las exploraciones complementarias, electrocardiograma, radiología, ecocardiografía 2D, arteriografía, ecografía abdominal, TAC, RMN, etc...
 - Tratamiento del paciente: donde existen variables para el tratamiento antihipertensivo y el resto se refleja en comentarios.
 - Resumen de la situación global del paciente: donde se reflejan los diagnósticos más importantes, para facilitar el manejo clínico.

3.3. Variables del estudio

La base de datos que contiene la información que habitualmente se maneja en la consulta tiene un gran volumen, y es de muy difícil manejo. Por otro lado, gran parte de esta información es redundante y su objetivo es facilitar un adecuado y ágil manejo clínico, así

como la generación automática de informes. Por este motivo se consideró conveniente realizar una profunda selección de aquellas variables que podían aportar información relevante para los estudios.

3.3.1. Definición de las variables del estudio

En las tablas 3.C y 3.D aparecen de forma resumida las variables que fueron consideradas para el análisis estadístico en el estudio de prevalencia de SM y en el de valoración del riesgo CV según las recomendaciones internacionales en pacientes con seguimiento mínimo de 2 años, respectivamente. Entre dichas variables se incluyeron:

- Edad: medida en años cumplidos en la fecha de la primera visita.
- Peso: en kg, en la primera visita.
- Talla: en metros. Se realiza la medición rutinariamente en la primera visita.
- Índice de masa corporal (IMC): calculado como el cociente entre el peso y el cuadrado de la talla, por tanto sus unidades son kg/m^2 .
- Perímetro abdominal: medido con cinta métrica con el paciente en bipedestación, en el punto medio entre el reborde costal lateral y la espina ilíaca anterosuperior, pasando por el ombligo, en cms.
- Presión arterial sistólica (PAS) y Presión arterial diastólica (PAD): Corresponde a la media de las mediciones de presión arterial efectuadas en la visita basal, y por supuesto, sus unidades son milímetros de mercurio (mmHg).

Tabla 3.C. Listado de las variables incluidas para el análisis estadístico en el estudio de prevalencia del SM en la hipertensión arterial.

Variables continuas	Variables categóricas
Edad (años)	Sexo (V/M)
Peso (kgs)	
Perímetro abdominal (cms)	
IMC (kg/m ²)	
PAS (mmHg)	
PAD (mmHg)	
PP (mmHg)	
FC (lpm)	
Creatinina sérica (mg/dl)	
ClCr 24h (ml/min)	
Cockroft (ml/min)	
Microalbuminuria (mg/24h)	
Hematocrito (%)	
Hemoglobina (g/dl)	
Sodio (mEq/l)	
Potasio (mEq/l)	

Glucosa (mg/dl)	
Acido úrico (mg/dl)	
Calcio (mg/dl)	
Fósforo (mg/dl)	
Colesterol total (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
HDL-Colesterol (mg/dl)	
LDL-Colesterol (mg/dl)	
Proteínas totales (g/dl)	
Albúmina (g/dl)	
Na orina (mEq/24h)	
K orina (mEq/24h)	

Tabla 3.D. Listado de las variables incluidas para el análisis estadístico en el estudio sobre la valoración del riesgo CV en pacientes con hipertensión arterial con/sin SM con seguimiento mínimo de 2 años.

Variables continuas	Variables categóricas
Edad (años)	Sexo(V/M)
Seguimiento (días)	Tabaquismo (si/no)
Perímetro abdominal (cms)	Enfermedad CV previa (si/no)
PAS (mmHg)	Diabetes <i>de novo</i> (si/no)
PAD (mmHg)	Hipercolesterolemia previa (si/no)
Pacientes con PA controlada (%)	
FC (lpm)	
Cr sérica (mg/dl)	
Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	
Cockroft (ml/min)	
Glucosa (mg/dl)	
Colesterol total (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
HDL-Colesterol (mg/dl)	

LDL-Colesterol (mg/dl)	
Acido úrico (mg/dl)	
Microalbuminuria (mg/24h)	
Pacientes con microalbuminuria (%)	
Pacientes tratados con ARAII (%)	
Pacientes tratados con IECA (%)	
Pacientes tratados con diuréticos (%)	
Pacientes tratados con calcioantagonistas (%)	
Pacientes tratados con betabloqueantes (%)	
Pacientes tratados con alfabloqueantes (%)	
Pacientes tratados con estatinas (%)	

Las variables expresan resultados del estudio antropométrico, clínico y bioquímico realizado a cada paciente. En el estudio de prevalencia de SM, dicho estudio se realizó en la primera visita del paciente a nuestro centro. En el estudio de evaluación anterógrada del riesgo CV, se realizó en la primera visita y, posteriormente, cada 6 meses de forma protocolizada.

El estudio analítico se realizó de forma estandarizada en el Laboratorio del Hospital 12 de Octubre, y los valores de referencia para estas variables están contenidos en la tabla 3.E.

Las extracciones de sangre se realizan siempre por la mañana, tras un ayuno de 12 horas. Las muestras de orina se recogieron durante un periodo de tiempo de 24 horas, incluyendo toda la orina del día de recogida excepto la primera micción, junto a 2 muestras de orina aislada para el sedimento urinario y el cociente albúmina/creatinina evitando la primera orina de la mañana.

Los pacientes son aleccionados para una correcta recogida de orina de 24 horas, incluyendo información escrita que se entrega en cada ocasión.

Tabla 3.E.Valores de normalidad de referencia para las variables bioquímicas(Lab. Hosp. 12 de Octubre).

	Rango	Unidades
Hemoglobina	12.0-17.2	G/dl
Hematocrito	34.5-50.3	%
Acido úrico	2.2-7.0	mg/dl
Creatinina	0.7-1.10	mg/dl
Glucosa	70-110	mg/dl
Sodio	135-149	mEq/l
Potasio	3.50-5.00	mEq/l
Calcio	8.4-10-2	mg/dl
Fósforo	2.30-4.60	mg/dl
Proteínas totales	6.30-8.00	g/dl
Albúmina	3.20-5.50	g/dl
Colesterol	150-200	mg/dl
Triglicéridos	50-170	mg/dl
HDL-Colesterol	40-65	mg/dl
LDL-Colesterol	50-135	mg/dl
ClCr	90-120	ml/min
Sodio en orina	40-220	mEq/l
Potasio en orina	25-125	mEq/l
Microalbuminuria 24h	0-30	mg/24h

Las muestras de suero venoso, se analizan en un autoanalizador modular (Roche). Los métodos bioquímicos para determinar los diversos parámetros y sus unidades aparecen descritos a continuación.

- Glucosa plasmática: medida por el método de hexoquinasa, y expresada en mg/dl.
- Ácido úrico plasmático: cuantificada por el método de uricasa/catalasa, y expresado en mg/dl.
- Creatinina plasmática: analizada mediante el método picrato alcalino cinético, también se expresa en mg/dl.
- Colesterol plasmático total: estimado por la técnica de colesterol esterasa/oxidasa, y sus unidades son mg/dl.
- Triglicéridos plasmáticos: medidos por el método glicerol fosfato oxidasa y expresados en mg/dl.
- Colesterol en lipoproteínas plasmáticas de alta densidad (HDL-colesterol): se mide en mg/dl.
- Colesterol en lipoproteínas plasmáticas de baja densidad (LDL-colesterol): también mg/dl.
- Aclaramiento de creatinina: estimado a partir de la creatinina cuantificada en orina recogida durante 24 horas, y por tanto expresada en mililitros/minuto.
- Microalbuminuria 24h: medición de la excreción urinaria de albúmina, cuyas unidades son, por tanto, mg/24h.

- Natriuresis: Determinación del contenido total de sodio en la orina de 24 horas. Sus unidades son mEq/día.
- Kaliuresis: Determinación del contenido total de potasio en la orina de 24 horas. Se expresa en mEq/día.

Las variables no continuas o categóricas, incluidas en el estudio fueron las siguientes:

- Sexo: hombre o mujer.
- Enfermedad cardiovascular previa: definida como la presencia de accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio o angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva y arteriopatía periférica en la historia previa del paciente.
- Diabetes mellitus *de novo*: Se consideró diabético *de novo* a todo sujeto que sin ser diabético al inicio del seguimiento, presenta una glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl, en dos determinaciones diferentes durante el periodo de estudio.
- Hipercolesterolemia previa: definida como la presencia de dicho antecedente en la historia del paciente o la toma previa de fármacos hipolipemiantes.
- Tabaquismo: se consideró fumador a aquel paciente que así lo refería en la anamnesis.

3.4. Manejo informático de los datos

Como se mencionó anteriormente, los datos del estudio, procedentes de la consulta de hipertensión arterial, están recogidos en una base de datos adecuadamente estructurada en variables.

El programa de manejo de datos de la consulta permite la generación de un archivo en formato .dbf que es directamente exportable al programa estadístico SPSS v.15.0

Se realizó la última depuración de los datos y se asignó a las variables su formato definitivo, que permitiría un análisis estadístico más completo.

3.5. Métodos estadísticos

El diseño del presente estudio es observacional, descriptivo de la prevalencia de SM en pacientes con hipertensión arterial esencial. Tras establecer dicha prevalencia, el objetivo del análisis estadístico es establecer las características que diferencian a los pacientes hipertensos con SM de aquellos hipertensos que no reúnen criterios para SM.

Para ello se realiza un análisis inicial de las variables continuas (mediante la prueba T de Student-Fisher) y categóricas (mediante la prueba χ^2 de Pearson) con las correcciones, criterios y pruebas complementarias que se exponen a continuación.

3.5.1. Contraste de variables continuas independientes

La utilización de tests estadísticos basados en métodos paramétricos para el contraste de dos medias, precisa de una serie de requisitos, para que el resultado pueda ser interpretable.

La comparación de dos medias mediante la prueba t de Student-Fisher precisa la normalidad de las distribuciones de las variables, esto es, que las variables sigan un distribución normal (123).

Cuando son varias las medias a comparar se debe efectuar un análisis de la variancia, y éste precisa que las variancias de ambas variables tengan una mínima homogeneidad, puesto que la prueba se basa en la asunción de que la presencia de un grupo significativamente distinto aparece como una alteración en la variancia y esto sólo puede interpretarse si las variancias eran previamente homogéneas.

Aunque el gran tamaño de la muestra que hemos manejado a lo largo del análisis, minimiza la necesidad de utilizar test no paramétricos (124), se estimó la normalidad de las variables a través de las siguientes pruebas:

- Test de Kolmogrov-Smirnov: para muestras grandes. Con la corrección de Lilliefors para variancia poblacional desconocida.

- Prueba de Shapiro-Wilks (cuando $n < 50$). Esta prueba, como la anterior, permite rechazar la hipótesis de normalidad de una distribución, cuando el valor p de la prueba es < 0.05

- Índices de asimetría (Skewness) y apuntamiento (kurtosis), rechazándose la hipótesis de normalidad de la distribución si los valores de estos índices se alejan de 0 más de dos veces el valor de sus correspondientes errores estándar.

La homogeneidad de variancias se estimó mediante el Test de Levene, aceptando la homogeneidad cuando el resultado de la p (contraste bilateral) era menor de 0.05.

Cuando la prueba de Levene es significativa, la prueba T de Student-Fisher calculada mediante el programa SPSS genera un valor corregido para variancias desiguales, que es el valor que directamente se muestra en las tablas de resultados (SPSS 15.0).

Adicionalmente, en estos casos se realizó una análisis complementario mediante la comparación de medias con pruebas no paramétricas: La U de Mann-Whitney y el test W de Wilcoxon, para tratar de confirmar los resultados de significación obtenidos mediante la T de Student (125).

En los resultados se ofrece un índice de cuantificación de la diferencia que existe entre las dos poblaciones, para una determinada variable: que es la diferencia de medias y su intervalo de confianza del 95%. Su interpretación de esta cantidad es: la cifra que como promedio separa a dos sujetos tomados al azar uno de cada población, estando comprendida esta diferencia dentro del intervalo de confianza en el 95% de los casos. En los valores no significativos, el cero está comprendido dentro del intervalo de confianza, por esta razón no puede descartarse que en esa variable ambas poblaciones sean iguales (126)

3.5.2 Contraste de variables categóricas independientes

Cuando se trata de comparar variables cualitativas empleamos el test de chi cuadrado, que se basa en el estudio de las diferencias entre las diferentes frecuencias observadas, y las que se pueden esperar según una distribución teórica.

En tablas 2x2, se aplica la corrección de continuidad de Yates, y cuando en alguna de las celdas el número es muy reducido, se calcula la prueba exacta de Fisher.

También se efectúa la prueba de asociación lineal de las variables de Mantel-Haenszel.

3.5.3. Análisis de supervivencia: Test de Kaplan-Meier

El test de Kaplan-Meier se caracteriza porque la proporción acumulada de pacientes que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente, y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por este motivo es especialmente útil en estudios que utilizan un número pequeño de pacientes (127). La observación de cada paciente se inicia cuando acude para estudio a nuestra consulta y continúa hasta la aparición del evento o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe. Cuando dicho seguimiento se interrumpe antes de producirse el evento se habla de paciente “censurado”. El seguimiento viene definido por una fecha de inicio y una fecha de cierre que determinan el tiempo de seguimiento. Dichas fechas son diferentes para cada paciente, ya que los pacientes se incorporan al estudio en distintos momentos. Según este análisis, la probabilidad de mantenerse libre de un evento renal un cierto periodo de tiempo (hasta el instante t), desde el principio del estudio, es el producto de la probabilidad acumulada de sobrevivir hasta el periodo de tiempo anterior a t , el $(t-1)$ multiplicada por la probabilidad de sobrevivir durante el intervalo $[(t-1) \times t]$ (127).

3.5.4. Comparación de dos curvas de supervivencia

Para comparar si las diferencias observadas en dos curvas de supervivencia pueden ser explicadas o no por el azar, debemos realizar un test estadístico. Al existir pacientes censurados no pueden utilizarse la suma de rangos de Wilcoxon o a prueba de la t de Student. El test más utilizado es la prueba del logaritmo del rango (log rank). Este test compara en esencia el número de eventos en cada grupo con el número de eventos que podría esperarse de las pérdidas en los grupos combinados. Se emplea la prueba de χ^2 para analizar las pérdidas observadas y esperadas (127).

3.5.5 Análisis de regresión de Cox

Una vez definidas las variables que marcaban las características diferenciales del grupo de estudio, persisten dos problemas:

- 1º.- Cuantificar el efecto de una determinada variable sobre la aparición o no del rasgo estudiado.
- 2º.- Estimar la influencia que entre sí tienen las diversas variables, y que puedan explicar la asociación con el rasgo estudiado. Es decir, el grado de independencia o dependencia en la asociación.

El análisis multivariante de Cox permite resolver estos dos problemas en los estudios de supervivencia, al detectar las variables cuya asociación con la variable dependiente puede ser explicada por el efecto de otras variables, y por tanto eliminada del análisis de regresión múltiple hasta encontrar las variables con asociación independiente.

El análisis de Cox puede realizarse por diferentes métodos, en nuestro estudio realizamos dicho análisis por el método "Backward". El método Backward retira automáticamente la variable con asociación más débil en cada análisis, hasta ofrecer los resultados de las variables significativamente independientes del resto en su asociación con la dependiente. Como comparador estadístico utilizamos el logaritmo de la verosimilitud ($-2\log$ likelihood), y se comprobó paso a paso que las variables retiradas no modificaban de forma importante dicho logaritmo, pues en este caso no se retiraban del modelo final, que se calculaba con la variable elegida y un método Stepwise.

Los resultados de la regresión de Cox se expresan como el Hazard ratio y su intervalo de confianza al 95%.

3.5.6. Nivel de significación estadística

Se acepta generalmente un valor de $p < 0.05$ como el nivel de significación estadística más adecuado, y es el que también hemos asumido en el presente estudio. La implicación de este nivel es el grado de error que podemos cometer, fijado de forma arbitraria. Dos medias serán significativamente diferentes cuando las diferencias entre ellas son mayores de las esperadas por el azar de la extracción, y la probabilidad de que sean en realidad de la misma población es menor de 0.05, es decir 95 de 100 veces que se repitiera la extracción serían de poblaciones diferentes.

4. RESULTADOS

4.1. Características basales de los grupos a estudio

4.1.1. Grupo de estudio de prevalencia.

En el estudio de prevalencia de síndrome metabólico se incluyeron 1625 pacientes, 715 (44 %) varones y 910 (56%) mujeres, con una edad media de 54 ± 14.6 años. Las características antropométricas, clínicas y bioquímicas del grupo de pacientes del estudio de prevalencia aparecen reflejadas en la tabla 4.1.A. Destaca el perímetro abdominal de $99,31 \pm 12.31$ cms, el IMC en grado medio de sobrepeso grado 2 o preobesidad, con una cifra de $29,45 \pm 4,9$ kg/m². En cuanto a las cifras de PA, se puede observar una cifra media de PAS de $154,34 \pm 22,61$ y de PAD de $92,57 \pm 11,81$ mmHg. En cuanto al resto de factores de riesgo CV, la glucemia media está en rango de prediabetes, con una cifra de $112,53 \pm 33,46$ mg/dl; el perfil lipídico denota un colesterol total y una cifra de LDL-c patológicos de $223,31 \pm 39,94$ mg/dl y $147,03 \pm 35,17$ mg/dl, respectivamente, mientras que la cifra de HDL-c de $50,79 \pm 12,87$ y de triglicéridos de $130,74 \pm 69,73$ mg/dl eran normales. En cuanto a la función renal, la creatinina sérica media fue de $1,01 \pm 0,26$ mg/dl. La tasa de filtrado glomerular estimado varió según la fórmula empleada ya que la concordancia fue elevada entre la medida por Aclaramiento de creatinina en orina de 24h y la medida por la fórmula de Cockcroft-Gault ($87,45 \pm 32,29$ y $89 \pm 30,93$ mg/dl, respectivamente) pero la cifra calculada mediante la fórmula de MDRD-4 era inferior, de $74,68$ mg/dl. También es destacable la cifra de excreción urinaria de albúmina, cuya media es de $41,10 \pm 94,78$ mg/24h.

4.1.2. Grupo de estudio de seguimiento de valoración del riesgo CV

Por otra parte, en el estudio de análisis anterógrado del riesgo CV de la población hipertensa en función de reunir o no criterios de SM, se incluyeron 549 pacientes, 243 (44.3%) varones y 306 (55.7%) mujeres, con una edad media de 54.5 ± 13.5 años. Asimismo, la tabla 4.1.B recoge los datos clínicos, bioquímicos y factores de riesgo asociados en el grupo de pacientes del estudio. El tiempo medio de seguimiento de esta población fue de $1409,36 \pm 457,43$ días, con un seguimiento máximo de 2378 días. También resulta destacable el alto IMC, en grado de preobesidad, con una cifra de $29,33 \pm 4,59$ kg/m². Las cifras medias de PA se sitúan en una media de PAS de $150,14 \pm 21,95$ y de PAD de $90,36 \pm 10,94$ mmHg. El número medio de fármacos antihipertensivos se situó en 1,9. El resto de factores de riesgo CV indican una glucemia basal media de $10,81 \pm 10,84$ mg/dl, un colesterol total de $217,78 \pm 36,14$, con un LDL-c medio de $143,19 \pm 31,77$ mg/dl, HDL-c de $51,61 \pm 13,46$ y de triglicéridos de $117,76 \pm 55,58$ mg/dl. En cuanto a la función renal, la creatinina sérica media fue de $0,97 \pm 0,25$ mg/dl. La tasa de filtrado glomerular estimado también fue variable en función de la fórmula empleada, con similares resultados entre la medida por Aclaramiento de creatinina en orina de 24h y la medida por la fórmula de Cockcroft-Gault ($95,10 \pm 33,05$ y $91,74 \pm 30,99$ mg/dl, respectivamente) si bien la cifra calculada mediante la fórmula de MDRD-4 fue inferior, de $78,16 \pm 20,39$ mg/dl. Para evaluar la evolución de marcadores de riesgo CV se partió de una microalbuminuria media de $28,84 \pm 57,05$ mg/24h.

TABLA 4.1.A. Datos antropométricos, clínicos y bioquímicos del grupo global para el estudio de prevalencia de SM.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango
EDAD (años)	1625	53,99	14,64	15	85	70
TALLA (cms)	1625	162,532	9,784	140,0	190,0	50,0
PESO (kgs)	1625	77,713	13,963	38,0	139,0	101,0
IMC (kg/m2)	1625	29,451	4,933	16,4	52,9	36,4
Perim. Abdominal	1625	99,31	12,31	71	128	57
PAS (mmHg)	1625	154,34	22,61	84	240	156
PAD (mmHg)	1625	92,57	11,81	60	130	70
PP (mmHg)	1625	61,76	18,50	24	140	116
FC (lpm)	1554	77,41	11,37	40	140	100
CREATININA (mg/dl)	1625	1,0131	0,2666	0,40	3,62	3,22
CLCR (ml/min)	1625	87,450	32,294	10,7	285,2	274,5
COCKROFT (ml/min)	1625	89,005	30,935	17,5	240,7	223,2
MDRD (ml/min)	1625	74,6884	19,1963	17,98	199,52	181,54
MICROALB (mg/24h)	870	41,105	94,780	0	1005,8	1005,8
HTO (%)	1605	43,974	4,090	27,0	58,5	31,5
GLUCOSA (mg/dl)	1625	112,53	33,46	68	384	316
URICO (mg/dl)	1589	5,869	1,759	1,3	13,4	12,1
CALCIO (mg/dl)	1608	9,716	0,464	8,2	11,6	3,4
FOSFORO (mg/dl)	1617	3,509	0,549	2,0	9,2	7,2
SODIO (mEq/l)	1555	141,479	3,005	128,0	153,0	25,0
POTASIO (mEq/l)	1564	4,297	0,440	2,9	6,7	3,8
COL. TOTAL (mg/dl)	1625	223,31	39,94	110	475	365
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	1625	130,74	69,73	36	870	834
HDL-C (mg/dl)	1625	50,79	12,87	22	92	70
LDL-C (mg/dl)	1589	147,03	35,17	52	310	259
FUMADORES (%)	1625	14,1	3,5	NA	NA	NA
PROT. TOT.(g/dl)	1620	7,421	0,498	4,2	9,5	5,3
ALBÚMINA (g/dl)	1590	4,632	0,426	1,1	6,0	4,9
SODIO ORINA (mEq/24h)	1571	156,003	79,260	6,0	707,4	701,4

D.S.: desviación estándar. FC: frecuencia cardiaca.NA: No aplicable

TABLA 4.1.B. Datos antropométricos, clínicos y bioquímicos del grupo global para el estudio de seguimiento para la valoración del riesgo CV.

	N	Media	Desv. estándar	Mínimo	Máximo	Rango
SEGUIMIENTO (días)	549	1409,36	457,43	720	2378	1658
EDAD (años)	549	54,46	13,53	20	86	66
TALLA (cms)	547	162,55	9,68	140	190	50
PESO (Kgs)	549	77,374	13,091	46,0	139,0	93
Per. abdominal	547	99,55	13,28	71	128	57
IMC (Kg/m ²)	547	29,3371	4,5938	18,47	49,84	31,37
PAS (mmHg)	545	150,14	21,95	83	240	157
PAD (mmHg)	545	90,36	10,94	60	131	69
FC (lpm)	538	75,74	11,93	41	140	99
Nº antiHTA	549	1,90	1,07	0	5	5
CREA (mg/dl)	548	0,9747	0,2584	0,45	2,77	2,32
ACLCREA (ml/min)	509	95,108	33,058	21,1	231,8	210,7
COCKROFT (ml/min)	548	91,744	30,997	23,1	235,3	212,2
MDRD (ml/min)	548	78,169	20,395	23,8	156,4	132,6
MICROALB (mg/24h)	466	28,843	57,058	0	681,6	681,6
HB (g/dl)	544	14,555	1,351	8,9	18,6	9,7
HTO (%)	544	43,460	3,886	28,2	57,6	29,4
GLUCEMIA (mg/dl)	549	101,81	10,84	73	125	52
URICO (mg/dl)	535	5,960	1,636	2,4	12,8	10,4
Col. TOT (mg/dl)	549	217,78	36,14	53	366	313
TRIGLICE (mg/dl)	549	117,76	55,58	50	439	389
HDL (mg/dl)	549	51,61	13,46	23	96	73
LDL (mg/dl)	543	143,19	31,77	70	270	200
NA (mEq/l)	532	142,474	2,774	133,0	151,0	18
K (mEq/l)	535	4,285	0,412	2,9	6,0	3,1
KALIURES (mEq/24h)	62	61,14	23,22	19	159	140
NATRIURE (mEq/24h)	62	167,08	95,50	28	489	461
CA (mg/dl)	540	9,747	0,623	0	11,5	11,5
P.TOTALE (g/dl)	541	7,394	0,459	3,6	8,8	5,2
ALB (g/dl)	536	4,468	0,445	0,7	5,8	5,1
FUMADORES (%)	549	13,9	2,6	NA	NA	NA

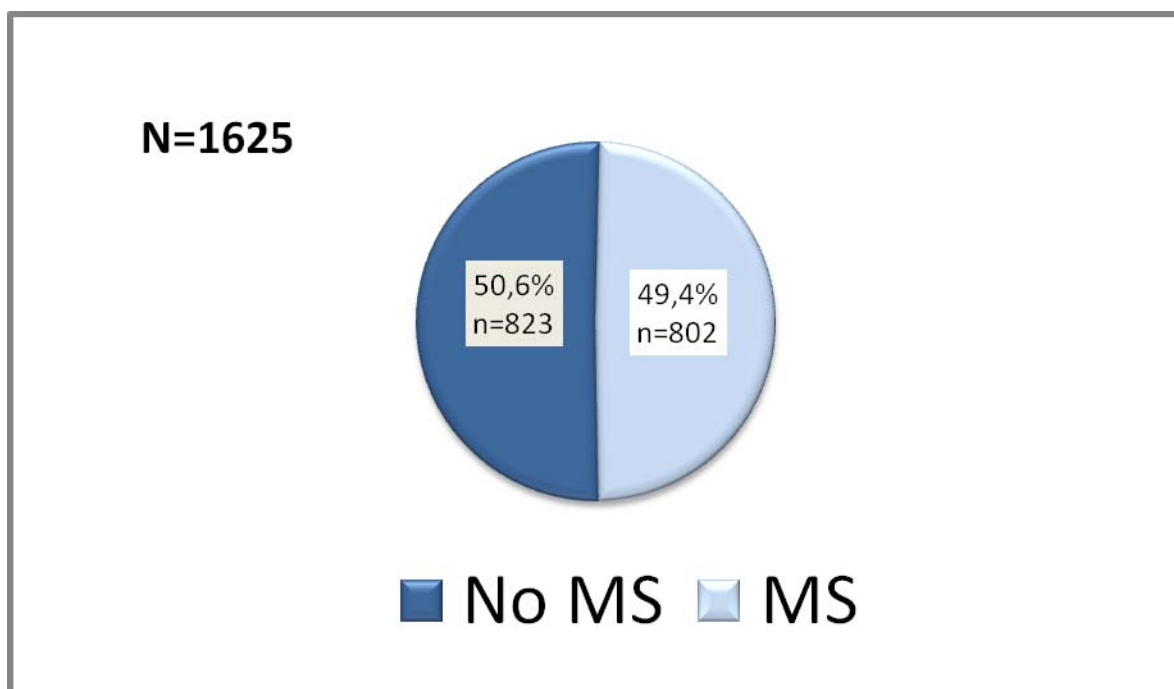
D.S.: desviación estándar. FC: frecuencia cardíaca. NA: No aplicable

4.2. Resultados del estudio de prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hipertensión arterial esencial

4.2.1. Prevalencia global de SM.

La prevalencia de SM en el grupo completo de pacientes , guiada por los criterios diagnósticos de la NCEP ATP III, se puede observar en la Figura 4.2.C. Según los datos, la prevalencia de SM es de 49,4% (n=802), mientras que los pacientes sin SM eran el 50,6% (n=823).

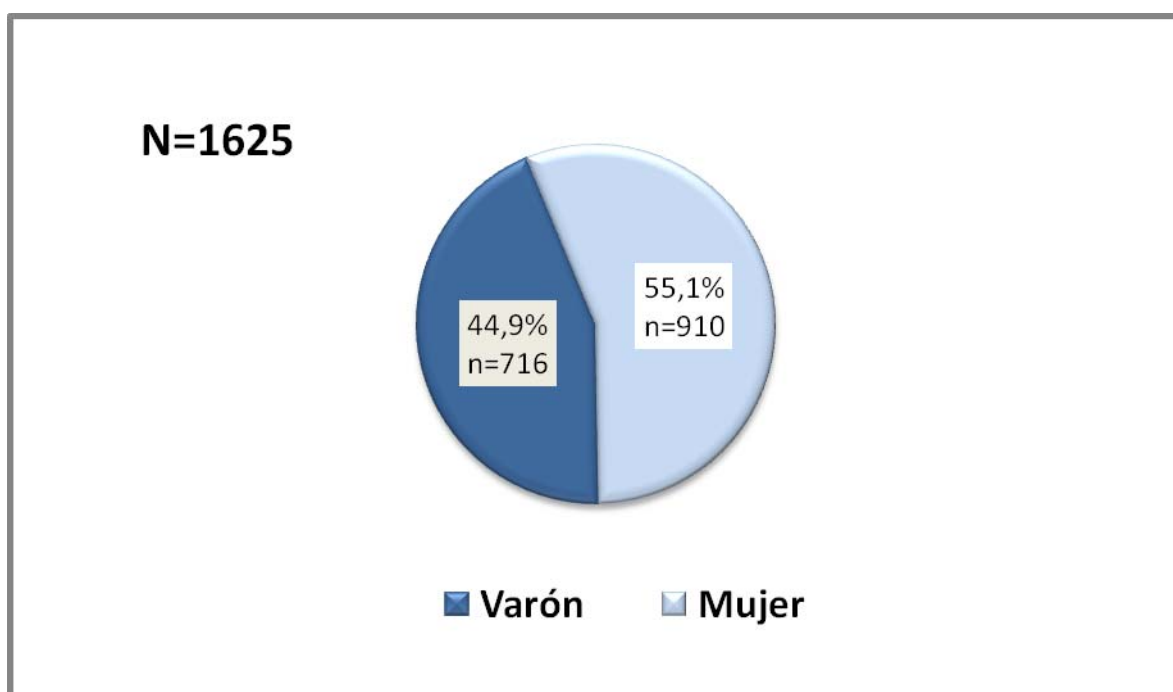
FIGURA 4.2.C. Prevalencia global del síndrome metabólico



4.2.2. Prevalencia de SM por sexo.

La prevalencia de SM en función del género se puede observar en la Figura 4.2.D. No hubo diferencia significativa en su distribución ($p=0,23$), siendo mayor en mujeres, un 55,9% ($n=716$) respecto a los varones, un 44,9% ($n=910$)

FIGURA 4.2.D. Prevalencia de SM según la distribución por sexo.

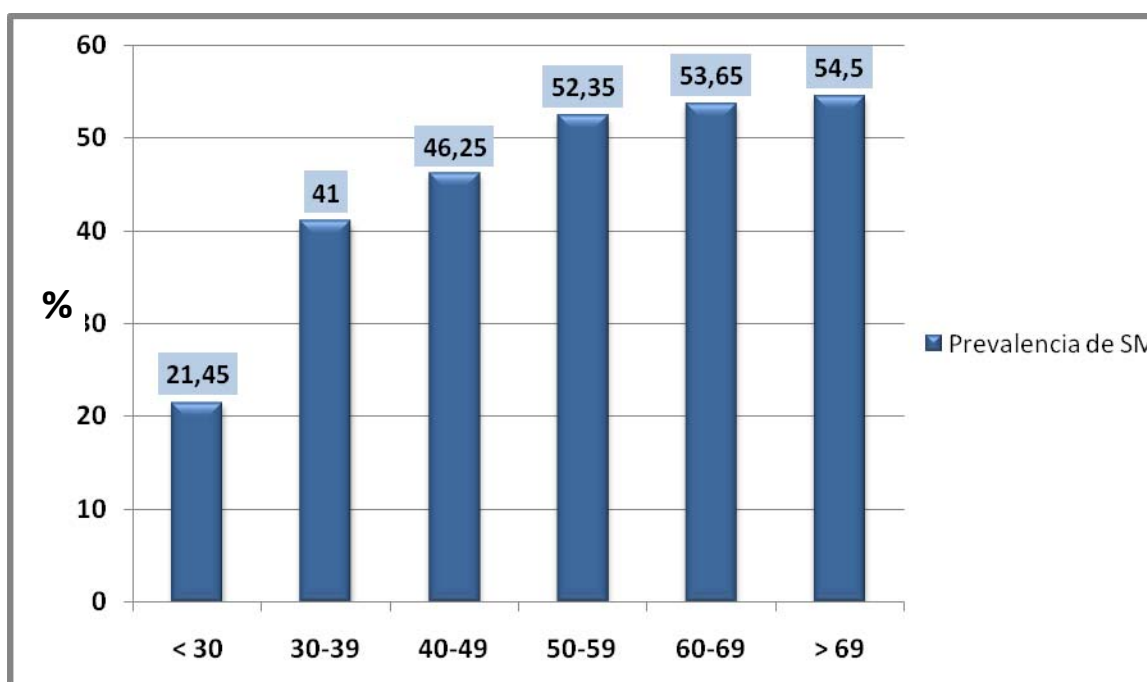


4.2.3. Prevalencia de SM por grupos de edad.

La prevalencia del SM fue aumentando con la edad según se puede observar en la Figura 4.2.E.

La cifra fue aumentando progresivamente, desde el 21,45% del rango de edad por debajo de los 30 años hasta más de 54% en la población mayor de 69 años.

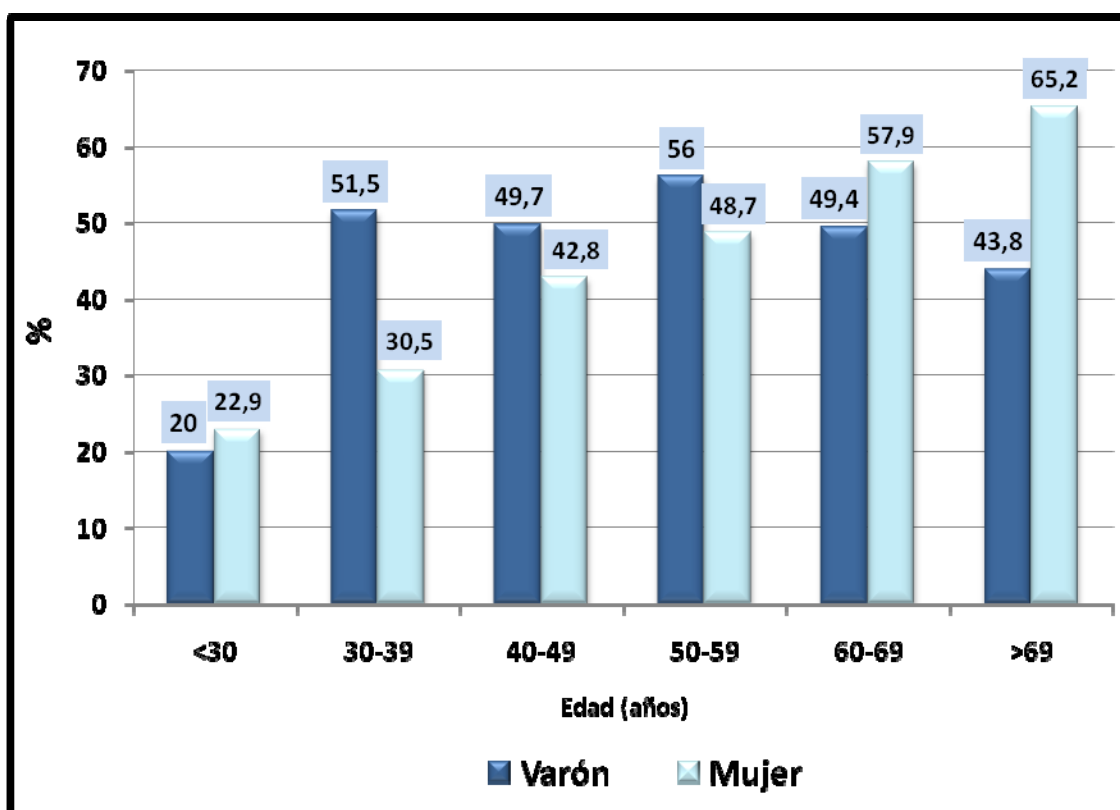
FIGURA 4.2.E. Prevalencia de SM en el conjunto global según su distribución por grupos de edad.



4.2.4. Prevalencia del SM según distribución por grupos de edad y sexo.

La prevalencia observada en el grupo global al distribuirlo por grupos de edad y dividir por sexos es la que se describe en la Figura 4.2.F. Se observa una evolución ascendente de forma progresiva en las mujeres, con una prevalencia mayor en el grupo de edad por encima de los 69 años.

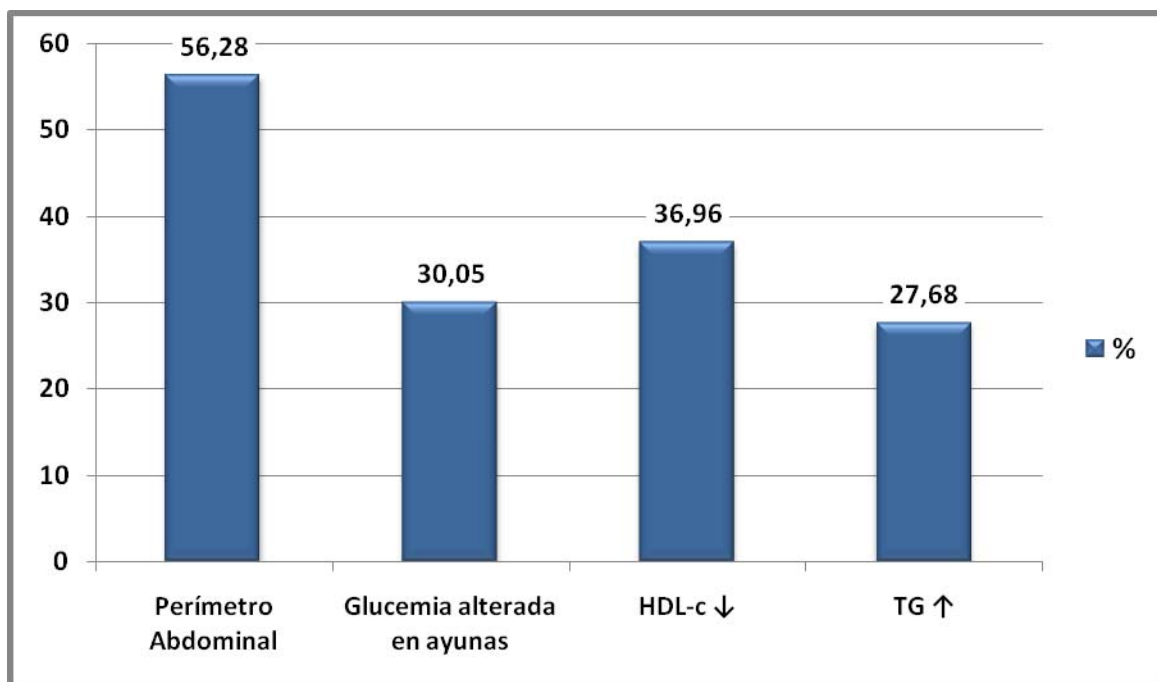
FIGURA 4.2.F. Prevalencia de SM según distribución por grupos de edad y sexo.



Sin embargo, en los varones, el ascenso en la prevalencia no es lineal sino que varía en función del grupo de edad, con una prevalencia máxima entre los 50-59 años, para posteriormente ir descendiendo según avanza la edad de los pacientes. Por lo tanto, la prevalencia más baja se observa en los varones menores de 30 años y la prevalencia más elevada en las mujeres mayores de 69 años.

4.2.5. Prevalencia de los componentes del SM

La prevalencia de cada criterio diagnóstico del SM en el grupo fue muy diferente, así como su distribución por grupos de edades. La Figura 4.2.G describe la prevalencia global de cada componente, por lo que la obesidad abdominal, medido por el perímetro abdominal superior a 102 cms en varones y 88 cms en mujeres, es el más frecuente ya que se detecta en más de la mitad de la población estudiada (56,28%). Después, por orden decreciente aparece el nivel reducido de HDL-c en más de un tercio de los pacientes (36,96%), la glucemia alterada en ayunas (30,05%) y por último la hipertrigliceridemia (27,68%)

FIGURA 4.2.G. Porcentaje de pacientes con cada componente del SM en rango patológico.

4.2.5.1. Porcentaje de pacientes con los componentes del SM en rango patológico por grupos de edad.

Para evaluar la diferencia de porcentaje de pacientes con los parámetros empleados para definir el SM en rango patológico, las Figuras 4.2.H1, 4.2.H2, 4.2.H3 y 4.2.H4 describen su distribución. Se puede observar que tanto el perímetro abdominal como la glucemia alterada en ayunas y, de forma más atenuada, la hipertrigliceridemia tienen una relación directa creciente con la edad, mientras que el nivel de HDL-c reducido mantiene el ascenso progresivo con la edad. Tanto la glucemia alterada en ayunas como la hipertrigliceridemia tienen su

porcentaje mayor en el grupo de pacientes de edad más avanzada. En el caso del perímetro abdominal, se produce una elevación progresiva acompañando a la edad hasta el rango comprendido entre los 50-59 años, donde alcanza el máximo y posteriormente desciende ligeramente en las 2 siguientes décadas y en el caso del HDL-c se observa una máxima prevalencia en el grupo de entre 30-39 años, posteriormente desciende hasta el grupo de 50-59 años y después se eleva de nuevo de forma progresiva.

FIGURA 4.2.H1. Porcentaje de pacientes con perímetro abdominal en rango de SM

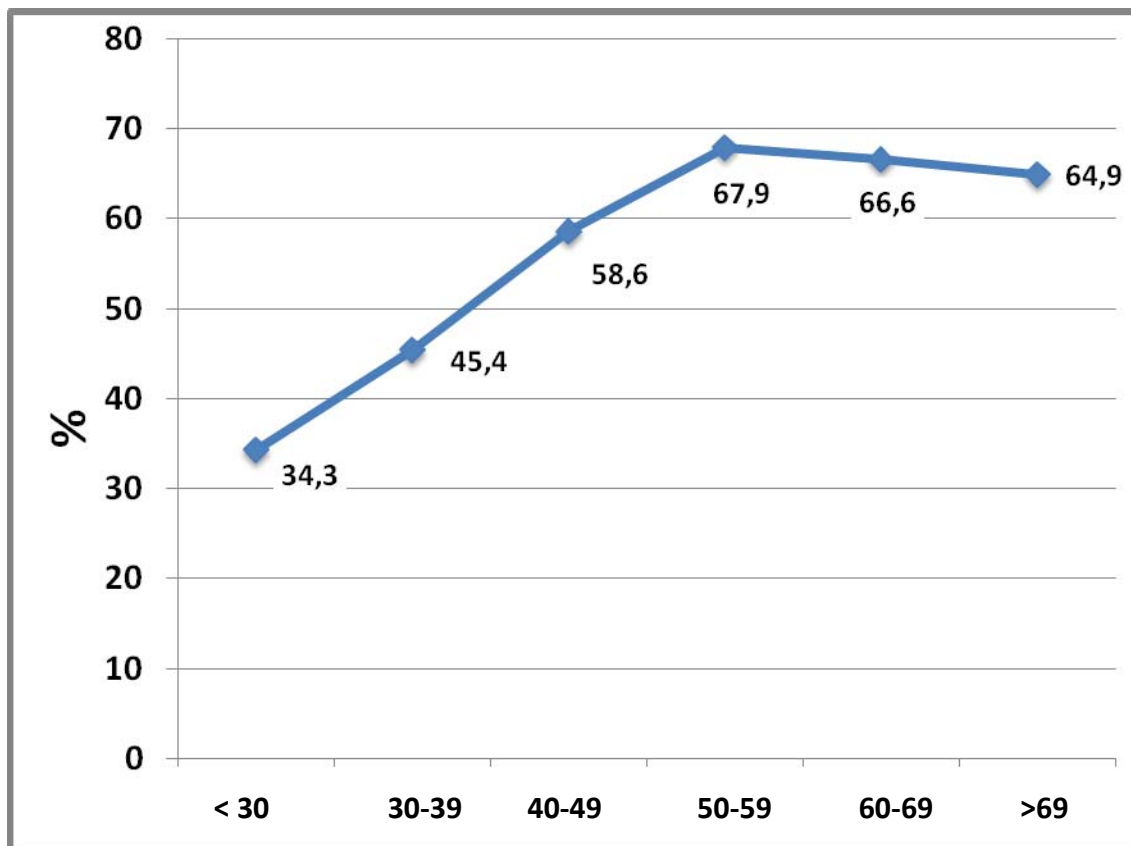


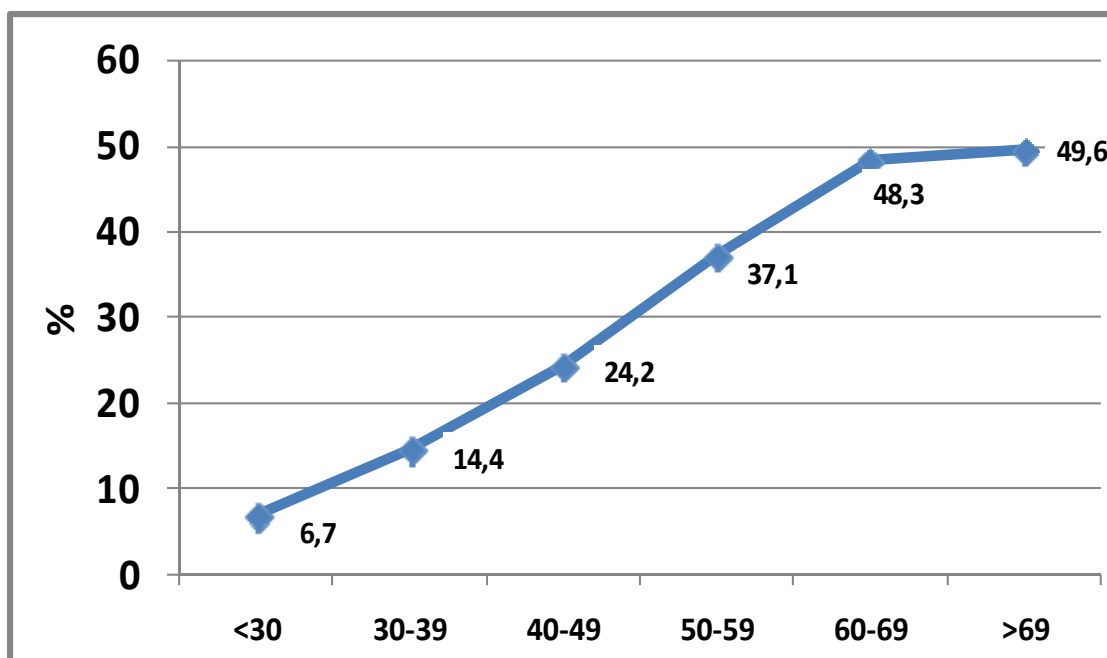
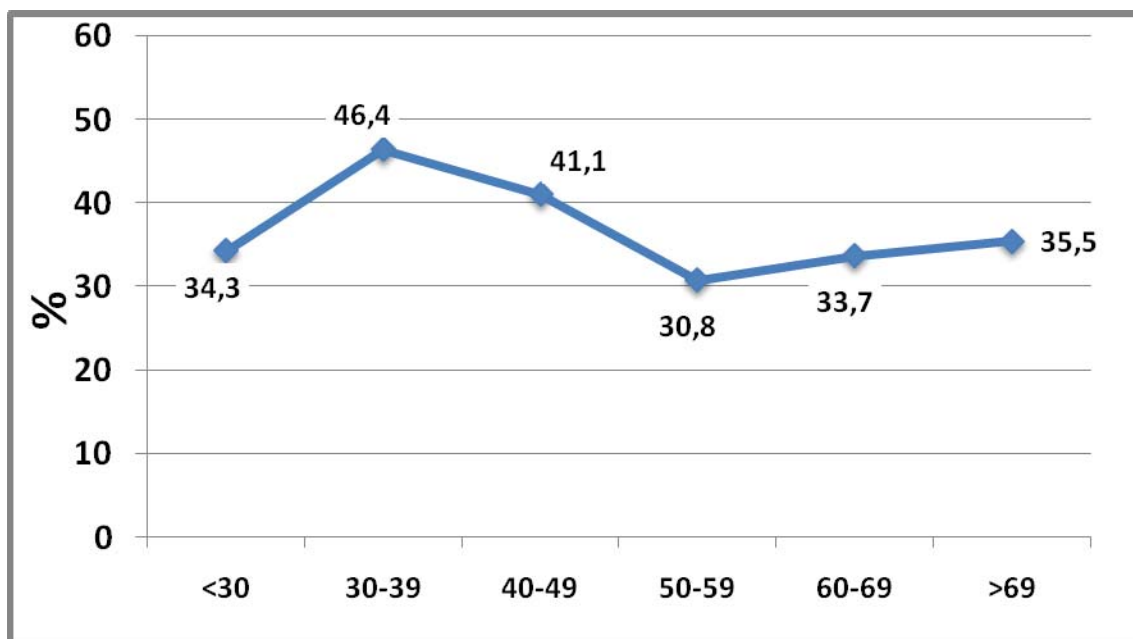
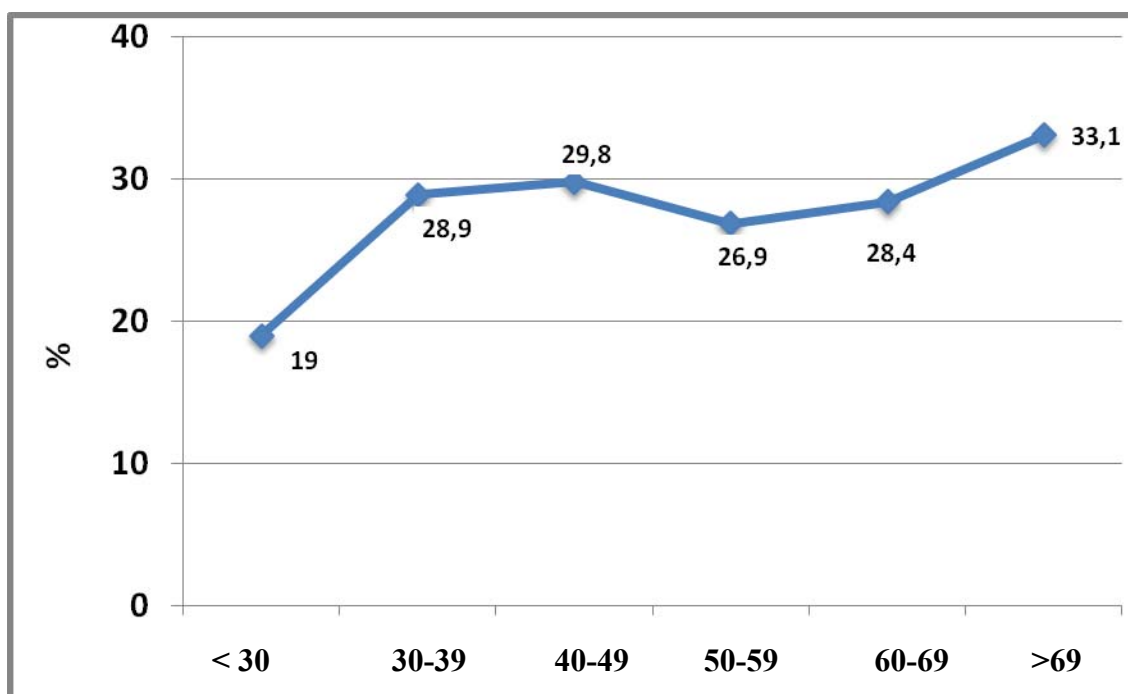
FIGURA 4.2.H2. Porcentaje de pacientes con glucemia alterada en ayunas en rango de SM**FIGURA 4.2.H3.** Porcentaje de pacientes con nivel de HDL-c en rango de SM

FIGURA 4.2.H4. Porcentaje de pacientes con nivel de triglicéridos rango de SM

4.2.6. Características generales de la población estudiada en función de cumplir criterios de síndrome metabólico.

4.2.6.1. Características clínicas

Los resultados del estudio comparativo entre pacientes que cumplen o no criterios de SM se detallan en la Tabla 4.2.I y señalan que la población con SM tiene una edad media significativamente superior ($56,7 \pm 13,3$ vs $51,4 \pm 15,5$ años); presentan un grado de obesidad mayor, hasta alcanzar una media de obesidad ($31,6 \pm 4,5$ vs $27,3 \pm 4,4$ kg/m²) y un control de PA significativamente más deficiente tanto en PAS ($158,8 \pm 22,7$ vs $150,8 \pm 22,0$ mmHg) como en PAD ($93,6 \pm 11,9$ vs $59,2 \pm 17,7$ mmHg).

TABLA 4.2.I. Datos clínicos del grupo global, según presenten o no SM, para el estudio de prevalencia.

	No SM	SM	P
N	823	802	
Edad (años)	51.4±15.5	56.7±13.3	0.000
Fumador (%)	14,6	13,7	0.223
IMC (kg/m²)	27.3±4.4	31.6±4.5	0.000
PAS (mmHg)	150.8±22.0	158.8± 22.7	0.000
PAD (mmHg)	91.6±11.6	93.6±11.9	0.001
PP (mmHg)	59.2±17.7	64.4±18.9	0.000

IMC: índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PP: presión de pulso.

4.2.6.2. Características analíticas

Las diferencias entre los grupos en cuanto a los datos obtenidos de los resultados bioquímicos están expresados en la Tabla 4.2.J . Se puede observar como existen diferencias significativas en tanto en los componentes del SM como la glucemia basal (125.5±40.7 vs 99.9±16.7 mg/dl), los triglicéridos (161.8±79.7 vs 100.4±39.4 mg/dl) y el HDL-c (45.5±11.4 vs 56.1±12.0 mg/dl) como en otros parámetros que no entran dentro de la definición, como el colesterol total, el ácido úrico o el LDL-c. No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la función renal medida por creatinina sérica o por aclaramiento de creatinina ($p=0.297$ y $p=0.121$,

respectivamente). Sin embargo, se observó una significativamente mayor excreción urinaria de albúmina en el grupo de pacientes con SM (49.1 ± 105.1 vs 32.7 ± 81.9 mg/24h).

TABLA 4.2.J. Datos bioquímicos del grupo, según presenten o no SM, para el estudio de prevalencia

	No SM	SM	p
Glucemia (mg/dl)	99.9 \pm 16.7	125.5 \pm 40.7	0.000
Colect. total (mg/dl)	217.5 \pm 37.7	229.2 \pm 41.3	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	100.4 \pm 39.4	161.8 \pm 79.7	0.000
HDL-c (mg/dl)	56.1 \pm 12.0	45.5 \pm 11.4	0.000
LDL-c (mg/dl)	142.0 \pm 34.1	152.4 \pm 35.5	0.000
Creatinina (mg/dl)	1.01 \pm 0.3	1.02 \pm 0.3	0.297
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73m ²)	83.6 \pm 28.1	81.4 \pm 28.2	0.121
Microalbuminuria (mg/24h)	32.7 \pm 81.9	49.1 \pm 105.1	0.010
Uricemia (mg/dl)	5.5 \pm 1.7	6.2 \pm 1.8	0.000
Sodio	143.1 \pm 2.3	143 \pm 1.7	0.32
Potasio	4.4 \pm 1.6	4.5 \pm 2.3	0.45

ClCr: aclaramiento de creatinina. Cockcroft: aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft.

4.2.7. Estudio de las características del metabolismo hidrocarbonado y la función renal.

La prevalencia global de una tasa de filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min fue de 21.5%, sin diferencias significativas entre ambos grupos (20.2 and 22.8%, respectivamente $p > 0.05$). En pacientes con SM, la prevalencia de un filtrado estimado menor de 60 ml/min fue de 19.4, 21.5 y 28.5% según lo pacientes tuvieran un nivel de glucemia basal normal ($n = 319$), glucemia alterada en ayunas ($n = 237$), o dentro del rango de diabetes mellitus ($n = 246$), respectivamente ($P = 0.005$). La prevalencia de microalbuminuria según el estatus glucémico fue de 24.7, 30.5 y 34.7% en pacientes con normoglucemia, prediabetes o diabetes, respectivamente ($P = 0.000$), lo que difiere del 15,1% que presentan los pacientes normoglucémico que no presentan SM. La Tabla 4.2.K muestra las características clínicas y bioquímicas de los 3 grupos de pacientes con SM según su estatus de metabolismo hidrocarbonado. Los pacientes normoglucémicos sin SM y los pacientes normoglucémicos con SM muestran un nivel comparable de función renal evaluado mediante el aclaramiento de creatinina (84.9 ± 28.5 vs 85.9 ± 30.2 ml/min/1.73 m², respectivamente $P = 0.631$) y la microalbuminuria (31.1 ± 82.6 vs 29.5 ± 45.5 mg/24 h, respectivamente; $P = 0.817$; como se puede observar en la figura 4.2.LL). Sin embargo, si consideramos los 3 intervalos de glucemia en ayunas como un continuum, se observa una tendencia descendente del aclaramiento de creatinina, evolucionando desde 85.9 ± 30.2 a 81.8 ± 26.8 y a 75.2 ± 25.7 ml/min/1.73 m² según la situación de glucemia normal, alterada en ayunas o en rango de diabetes mellitus tipo 2, respectivamente ($P = 0.000$). Una tendencia semejante pero ascendente se observa en cuanto

a la microalbuminuria, que asciende desde 29.5 ± 45.5 a 45.0 ± 96.6 y a 74.1 ± 146.3 mg/24 h, respectivamente ($P=0.001$)

TABLA 4.2.K. Datos clínicos y bioquímicos del grupo de pacientes con SM clasificados según su estatus glucémico.

	Normoglicemia	Gluc. Alt. ayunas	Diabetes mellitus	P
N	319	237	246	
Edad (años)	52.0 ± 14.2	57.5 ± 11.9	61.9 ± 10.9	0.000
IMC (kg/m²)	31.54 ± 4.33	31.55 ± 4.40	31.77 ± 4.91	0.806
PAS (mmHg)	152 ± 22	160 ± 21	164 ± 23	0.000
PAD (mmHg)	93 ± 12	94 ± 12	94 ± 12	0.754
PP (mmHg)	59 ± 18	66 ± 18	70 ± 20	0.000
Glucemia (mg/dl)	97.4 ± 7.4	115.9 ± 4.6	171.1 ± 46.0	0.000
Creatinina sérica (mg/dl)	1.00 ± 0.25	1.05 ± 0.27	1.02 ± 0.25	0.057
Aclar.de creatinina (ml/min/1.73m²)	85.9 ± 30.2	81.8 ± 26.8	75.2 ± 25.7	0.000
Microalbuminuria (mg/24h)	29.5 ± 45.5	45.0 ± 96.6	74.1 ± 146.3	0.001
Uricemia (mg/dl)	6.0 ± 1.8	6.4 ± 1.7	6.3 ± 1.7	0.058
Sodio	142.2 ± 1.3	142.5 ± 1.6	142.6 ± 0.2	0.259
Potasio	4.3 ± 1.5	4.3 ± 2.3	4.3 ± 2.6	0.65

FIGURA 4.2.L. Valores de aclaramiento de creatinina en relación con el estatus glucémico y de SM

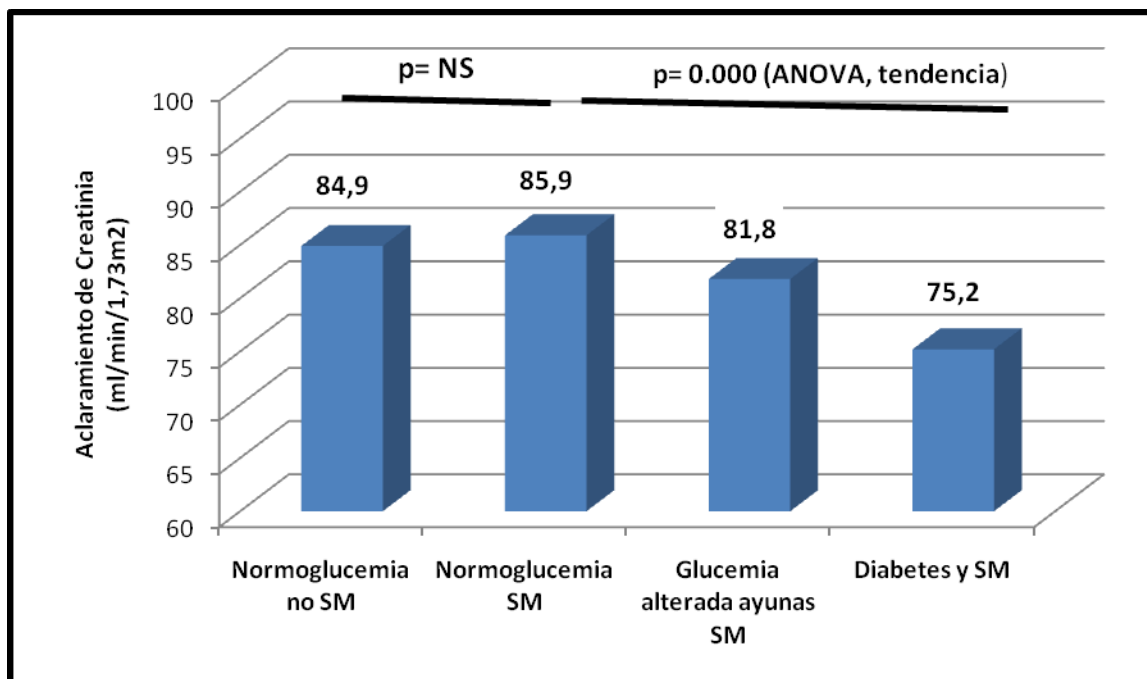
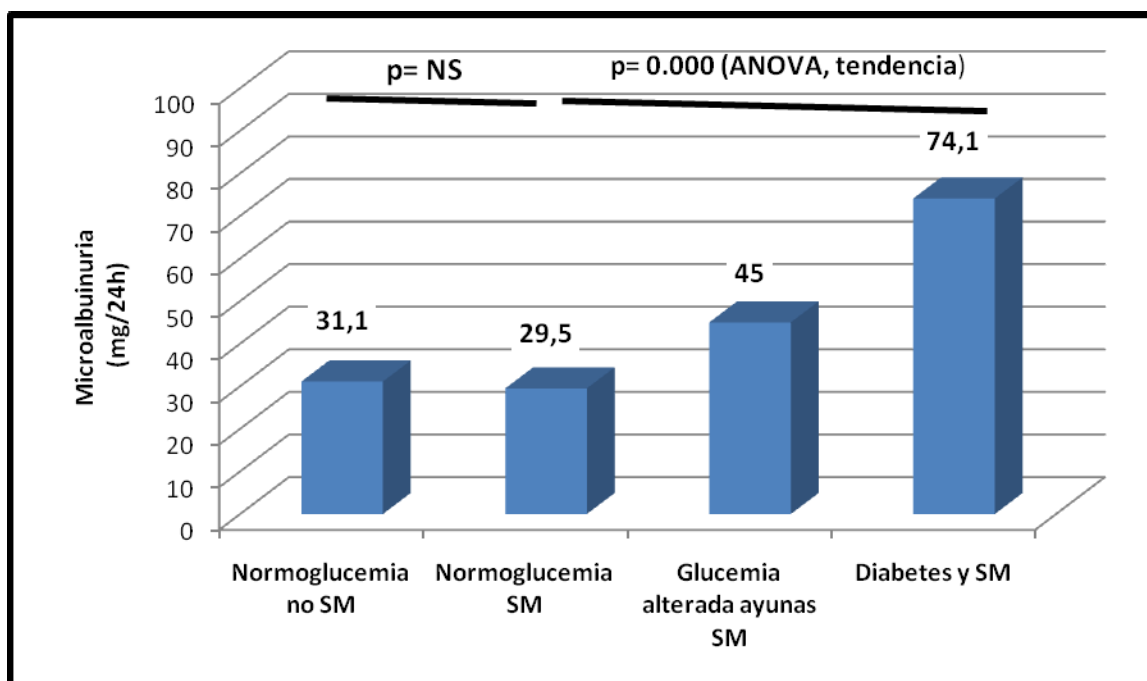


Figura 4.2.LL. Valores de microalbuminuria en relación con el estatus glucémico y de SM



Tras la realización de un análisis de regresión múltiple, incluyendo los predictores más relevantes de evolución de la función renal (edad, creatinina sérica, valores de PA, glucemia, perfil lipídico y hábito tabáquico), tan sólo la edad y la glucemia demostraron ser factores independientes relacionados con el ClCr en los pacientes con SM. De forma similar, la glucemia basal fue el único factor independiente predictor del desarrollo de microalbuminuria, como se detalla en la Tabla 4.2.M. Con el objeto de comparar datos, se realizó un análisis análogo en los pacientes hipertensos sin SM, en los que recordamos que se observó una prevalencia similar de reducción de ClCr. Los factores predictores de un ClCr reducido fueron la edad (hazard ratio [HR] 2.04; IC 95% 1.81-2.30, $p=0.000$), IMC (HR 1.71; IC 95% 1.13-2.58, $p=0.011$) y glucemia basal (HR 1.18; IC 95% 1.00-1.25, $p=0.046$). En estos pacientes, la PAS fue el factor predictor de microalbuminuria más importante (HR 1.53; IC 95% 1.09-2.16, $p=0.015$).

Tabla 4.2.M. Análisis de regresión múltiple sobre factores que influyen en la función renal.

	HR	IC 95%	p
Factores predictores independientes de ClCr reducido en pacientes con SM			
Edad	1.91	1.66-2.20	0.000
Glucemia basal	1.08	1.03-1.13	0.001
Factores predictores independientes de microalbuminuria en pacientes con SM			
Glucemia basal	1.71	1.37-2.14	0.000

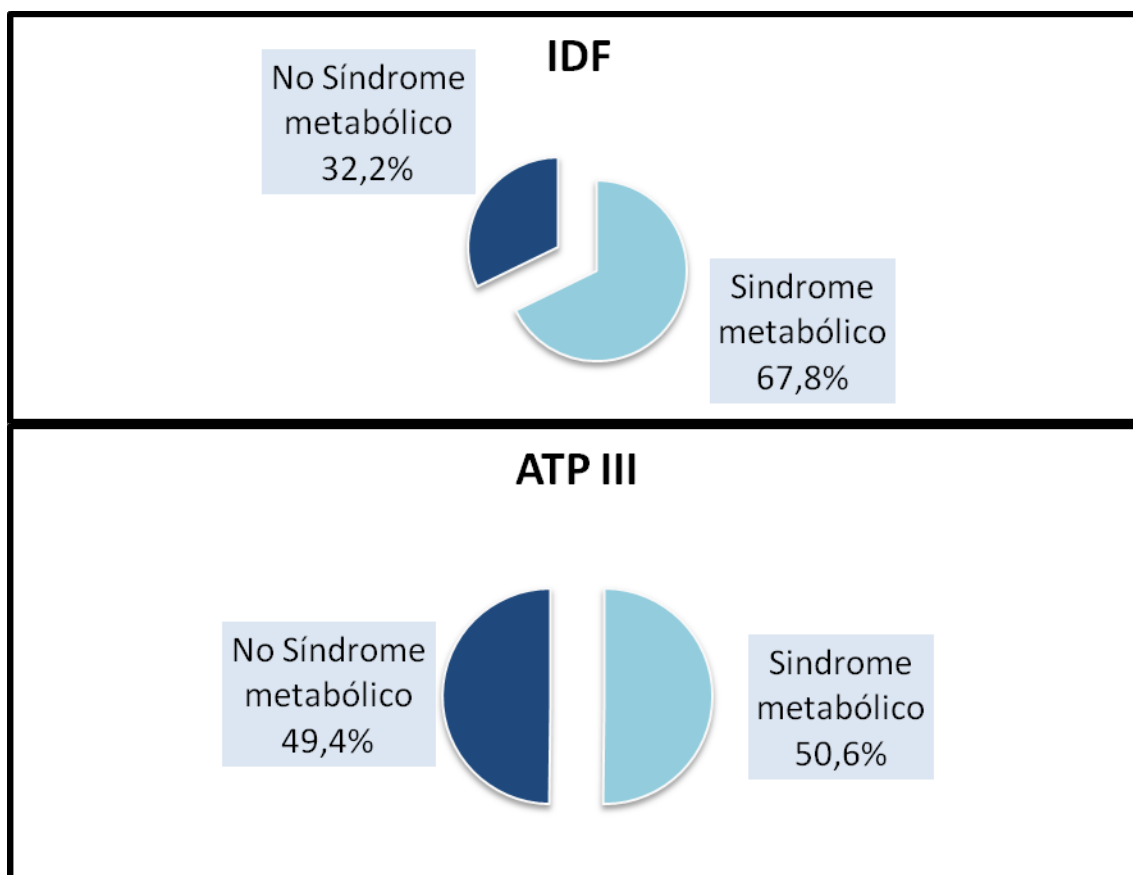
Hazard ratios para edad y glucemia son incrementos de 1 año y 1 mg/dl, respectivamente. Las variables excluidas del modelo inicial fueron: edad, sexo, tabaquismo, IMC, valores de PA y de perfil lipídico.

4.3. Resultados del estudio de comparación de prevalencias según las definiciones de la NCEP ATP III y la IDF

4.3.1. Prevalencia del grupo completo por ambas definiciones en función del riesgo CV .

Para el subestudio de prevalencia según las definiciones de la NCEP ATP III y la IDF se observa una mayor prevalencia de SM en la población cuando se utiliza la definición de la IDF (67,8 vs 50,6%). La figura 4.2.N lo muestra de forma comparativa.

FIGURA 4.2.N. Prevalencia de SM según las definiciones de la NCEP ATP III y la IDF



En la Tabla 4.3.Ñ se pueden ver las prevalencias en los distintos grupos de riesgo según la definición de la ATP III. La prevalencia global es de 50,6% según esta definición; la población con una tasa mayor es la incluida dentro del grupo con 3 o más factores de riesgo CV, con lesión de órgano diana o pacientes diabéticos (66,9%), siendo más alta que la media independientemente del grado de HTA, incluso en los pacientes con PA controlada. Se observa un progresivo aumento de la prevalencia según empeora el grado de PA desde normal, normal-alta y HTA grado 1,2 y 3 (39.9, 46.3, 48.4, 57.1 y 60%, respectivamente).

TABLA 4.3.Ñ. Prevalencia de SM según la definición de la NCEP ATPIII

PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)						
Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	Normal PAS 120-129, o PAD 80-84	Normal elevada PAS 130-139, o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159, o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179, o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 PAD ≥ 110	
Sin otros factores de riesgo	2.9	-	1.8	8.3	-	2.7
1-2 factores de riesgo	41.3	33.0	32.3	40.7	40.7	36.2
3 ó más factores de riesgo, o daño orgánico, o diabetes	55.3	67.0	67.4	69.2	69.3	66.9
Condiciones clínicas asociadas	40.0	53.3	59.5	67.6	69.0	58.8
	39.9	46.3	48.4	57.1	60.0	50.6

Los resultados de prevalencia de SM según los criterios de la IDF revelan una prevalencia mayor: 67,8%. La prevalencia es mayor a la que resultaba de la definición de la ATPIII, independientemente del nivel de riesgo (Tabla 4.3.O). De igual manera que por la definición de la ATP III, el grupo de diabéticos, daño orgánico y 3 o más factores de riesgo CV presentan la mayor prevalencia, por encima del 80%. Las cifras también empeoran según la PA es más alta, (57.7, 64.7, 66.5, 75 y 74.5%). La prevalencia de SM por esta definición es superior al 70% en todos los pacientes con patología CV de base salvo los que tienen la PA normal, si bien el grupo con PA normal presenta SM en un 78.9% cuando asocian lesión orgánica, diabetes o 3 ó mas factores de riesgo CV.

TABLA 4.3.O. Prevalencia de SM según la definición de la IDF

Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)					
	Normal PAS 120-129, o PAD 80-84	Normal elevada PAS 130-139, o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159, o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179, o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 PAD ≥ 110	
Sin otros factores de riesgo	4.3	28.0	26.8	37.5	42.9	26.5
1-2 factores de riesgo	59.8	58.3	57.3	62.8	55.9	58.8
3 ó más factores de riesgo, o daño orgánico, o diabetes	78.9	75.2	79.4	84.9	84.3	80.9
Condiciones clínicas asociadas	51.1	73.3	74.1	81.1	76.2	72.7
	57.7	64.7	66.5	75.0	74.5	67.8

Por lo tanto, existe una gran diferencia entre la prevalencia de SM en función de los criterios empleados para su diagnóstico, siendo mayor por la definición de la IDF en todos los grupos de hipertensos y en todos los niveles de estratificación de riesgo. La Tabla 4.3.P expone la prevalencia de cada grupo por ambas definiciones para poder observar la diferencia. En todos los grupos estudiados y en todos los niveles de riesgo, la prevalencia hallada por la definición de la IDF es superior, siendo la diferencia más elevada en el caso de los pacientes con 1-2 factores de riesgo (22.4%), -excluyendo los pacientes sin factores de riesgo- y siendo más pequeña en el caso de pacientes con condiciones clínicas asociadas (13.9%). La diferencia media entre las prevalencias queda en 17,6% superior por la IDF, bastante homogénea para cualquier nivel de PA, desde normal hasta HTA grado 3 (17.8, 18.4, 18.1, 18.1 y 14.5%, respectivamente)

TABLA 4.3.P. Prevalencia de SM tanto por la definición de la NCEP ATP III como de la IDF

PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)						
Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	Normal PAS 120-129, o PAD 80-84	Normal elevada PAS 130-139, o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159, o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179, o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 PAD ≥ 110	
Sin otros factores de riesgo	2.9 14.3	- 28.0	1.8 26.8	8.3 37.5	- 42.9	2.7 26.5
1-2 factores de riesgo	41.3 59.8	33.0 58.3	32.3 57.3	40.7 62.8	40.7 55.9	36.2 58.8
3 ó más factores de riesgo, o daño orgánico, o diabetes	55.3 78.9	67.0 75.2	67.4 79.4	69.2 84.9	69.3 84.3	66.9 80.9
Condiciones clínicas asociadas	40.0 51.1	53.3 73.3	59.5 74.1	67.6 81.1	69.0 76.2	58.8 72.7
	39.9 57.7	46.3 64.7	48.4 66.5	57.1 75.0	60.0 74.5	50.2 67.8

4.3.1.1. Concordancia entre las prevalencias por ambas definiciones

Para evaluar la concordancia de prevalencias podemos señalar los siguientes datos, que pueden observarse en la Tabla 4.3.Q: Los pacientes que cumplen criterios de SM por ambas definiciones son algo menos de la mitad, $n=780$, lo que representa el 48% de la población a estudio, mientras que los pacientes que no cumplen criterios por las definiciones señaladas son un tercio, $n=489$, correspondiente al 30% de los pacientes estudiados.

Por tanto, quedan 356 pacientes (22%) en los que no hay concordancia en cuanto a la presencia de SM, bien porque cumplen criterios por la ATP III, pero no por la IDF (2,2%, $n=35$) o porque cumplen por la IDF pero no por la ATP III (19,8%, $n=321$).

TABLA 4.3.Q. Concordancia entre ambas definiciones para el diagnóstico de SM

	SM ATP	No SM ATP	
SM IDF	780 (48,0%)	315 (19,8%)	1095 (67,8%)
No SM IDF	43 (2,2%)	487 (30,0%)	530 (32,2%)
	823 (50,6%)	802 (49,4%)	1625

4.3.1.2. Análisis comparativo entre la población que cumple criterios por una y por las dos definiciones de SM.

4.3.1.2.1. Características clínicas y de presión arterial.

La tabla 4.3.R expresa las diferencias existentes entre la población con criterios de SM por ambas definiciones y aquellos que cumplen sólo por la IDF. Se observa como los pacientes que presentan SM de forma concordante, de forma significativa, tienen más perímetro abdominal ($105,1 \pm 10,2$ vs $97,7 \pm 8,6$ cms) y presentan una cifra mayor de PAS (153 ± 23 vs 148 ± 20 mmHg), a pesar de tomar un número superior de fármacos antihipertensivos ($2,37 \pm 1,13$ vs $1,89 \pm 1,09$).

Se realizó una evaluación en los pacientes que tenían datos de monitorización arterial de PA ambulatoria durante 24 horas (MAPA), que fueron $n = 257$ en el grupo que cumplía por ambas definiciones y de $n = 129$ en el que sólo cumplía por IDF; tan sólo se observan diferencias significativas en la PAS durante el período de reposo, siendo más elevada la de los pacientes que cumplen criterios por ambas definiciones (129 ± 18 vs 125 ± 17 mmHg). El resto de parámetros de parámetros de la MAPA no muestra diferencias significativas en este estudio, si bien la tendencia es a ser superior la PAS en pacientes con las 2 definiciones y mayor la PAD en pacientes que sólo cumplen por la definición de la IDF.

TABLA 4.3.R. Características clínicas y de PA de la población que cumple criterios de SM por ambas definiciones o sólo por la de la IDF

	SM ATP e IDF N= 780	SM IDF N=315	p
Edad (años)	59,4±14,0	57,1±13,2	0,007
Cintura (cms)	105,1±10,2	97,7±8,6	0,000
PAS (mmHg)	153±23	148±20	0,000
PAD (mmHg)	88±12	87±11	0,151
Fármacos antiHTA	2,37±1,13	1,89±1,09	0,000
PAS actividad (mmHg)	141±17	139±15	0,161
PAD actividad (mmHg)	85±12	86±11	0,275
PAS reposo (mmHg)	129±18	125±17	0,030
PAD reposo (mmHg)	75±12	74±12	0,458
PAS 24h (mmHg)	138±17	135±14	0,130
PAD 24h (mmHg)	82±11	83±11	0,345

4.3.1.2.2. Característica analíticas

La población estudiada en este apartado presenta diferencias significativas en los parámetros analíticos estudiados, como se aprecia en la Tabla 4.3.S. Los pacientes que cumplen criterios por ambas definiciones tienen un perfil lipídico significativamente más deteriorado, siendo más alta la cifra de colesterol total (223 ± 75 vs 214 ± 37 mg/dl), triglicéridos (157 ± 78 vs 110 ± 83 mg/dl) y LDL-c (157 ± 78 vs 110 ± 83 mg/dl) y más baja la cifra de HDL-c (48 ± 18 vs 55 ± 13 mg/dl). Asimismo, la glucemia fue más elevada, incluso en rango de diabetes mellitus (128 ± 43 vs 108 ± 18 mg/dl) y la microalbuminuria fue superior ($53,2\pm151,2$ vs $32,6\pm78,6$ mg/24h).

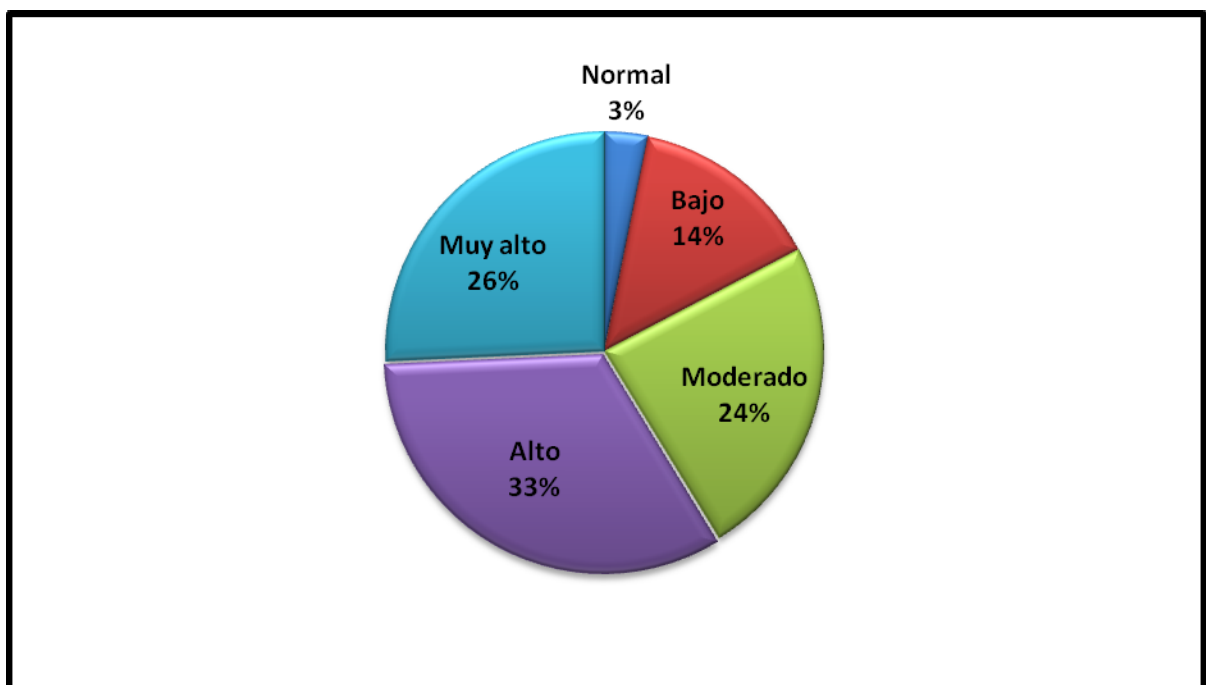
TABLA 4.3.S. Características bioquímicas de la población que cumple criterios de SM por ambas definiciones o sólo por la de la IDF

	SM ATP e IDF N= 780	SM IDF N=315	p
Col. total (mg/dl)	223±75	214±37	0,027
LDL-c (mg/dl)	157±78	110±83	0,012
HDL-c (mg/dl)	48±18	55±13	0,000
Triglicéridos (mg/dl)	157±78	110±83	0,000
Glucosa (mg/dl)	128±43	108±18	0,000
Microalb. (mg/24h)	53,2±151,2	32,6±78,6	0,032

4.3.2. Análisis de la prevalencia de SM según el riesgo CV

Al analizar de forma individual la prevalencia de los pacientes según su riesgo CV añadido, se puede observar como la presencia de SM en hipertensos aumenta progresivamente a medida que el riesgo cardiovascular global es más elevado. El aumento continuo de pacientes con SM se observa no sólo en aquellos con un riesgo CV más elevado sino también en los que tienen un riesgo bajo o moderado. En la figura 4.3.T se puede observar globalmente la distribución de pacientes con SM según su riesgo CV.

FIGURA 4.3.T. Distribución de pacientes con criterios de SM según la estratificación de riesgo CV.



4.3.2.1. Prevalencia en pacientes con riesgo CV añadido bajo y moderado.

Los resultados muestran una elevada prevalencia en esta población, mayor siempre por la definición de la IDF. La prevalencia media de los pacientes con riesgo bajo es de 25,36% por la definición de la ATPIII y de casi el doble (48,3%) por la IDF.

El grupo de pacientes con riesgo añadido moderado elevan la cifra de pacientes con SM hasta un 34,18% por la ATPIII y de 59,12% por la IDF. Por tanto, en cualquiera de los casos, éstos pacientes considerados de un riesgo menor tienen una presencia elevada de SM, que puede llegar hasta casi el 80% en el caso de un paciente diabético o con daño orgánico establecido o con 3 o más factores de riesgo CV que tenga las cifras de PA controladas. Las cifras detalladas vienen expresadas en la Tabla 4.3.U

TABLA 4.3.U. Prevalencia de SM en los grupos de riesgo CV añadido bajo y moderado

Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)					
	Normal PAS 120-129, o PAD 80-84	Normal elevada PAS 130-139, o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159, o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179, o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 PAD ≥ 110	
Sin otros factores de riesgo	2.9 14.3	- 28.0	1.8 26.8	8.3 37.5		2.7 26.5
1-2 factores de riesgo	41.3 59.8	33.0 58.3	32.3 57.3	40.7 62.8		36.2 58.8
3 ó más factores de riesgo, o daño orgánico, o diabetes	55.3 78.9					66.9 80.9
Condiciones clínicas asociadas						58.8 72.7
	39.9 57.7	46.3 64.7	48.4 66.5	57.1 75.0	60.0 74.5	50.2 67.8

4.3.2.2. Prevalencia en pacientes con riesgo CV añadido alto y muy alto.

La prevalencia en este grupo de pacientes se encuentra siempre en progresión según aumenta el riesgo. La prevalencia media en el grupo de riesgo alto es del 60,9% por la definición de la ATPIII y del 66,7% por la definición de la IDF, es decir, aproximadamente 2 de cada 3 pacientes hipertensos con riesgo CV añadido alto según la tabla de estratificación de riesgo tiene SM por cualquiera de las definiciones. En los pacientes con riesgo añadido muy alto la prevalencia es de 59,9% por la ATPIII y alcanza la máxima cifra de todas por la IDF (74,15%). El subgrupo con mayor riesgo de desarrollar SM es de los pacientes con la PA más elevada, con HTA grado 3 y lesión orgánica, 3 o más factores de riesgo CV o diabetes mellitus, en el que alcanza hasta un 84,3% de prevalencia (Tabla 4.3.V)

TABLA 4.3.V. Prevalencia de SM en los grupos de riesgo CV añadido alto y muy alto

PRESIÓN ARTERIAL (mmHg)						
Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	Normal PAS 120-129, o PAD 80-84	Normal elevada PAS 130-139, o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159, o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179, o PAD 100-109	Grado 3 PAS ≥180 PAD ≥ 110	
Sin otros factores de riesgo					- 42.9	2.7 26.5
1-2 factores de riesgo					40.7 55.9	36.2 58.8
3 ó más factores de riesgo, o daño orgánico, o diabetes		67.0 75.2	67.4 79.4	69.2 84.9	69.3 84.3	66.9 80.9
Condiciones clínicas asociadas	40.0 51.1	53.3 73.3	59.5 74.1	67.6 81.1	69.0 76.2	58.8 72.7
	39.9 57.7	46.3 64.7	48.4 66.5	57.1 75.0	60.0 74.5	50.2 67.8

4.4. Resultados del estudio de seguimiento para la valoración del riesgo cardiovascular

4.4.1. Características generales de la población a estudio en función de cumplir o no criterios de SM.

Se incluyeron un total de 549 pacientes en el estudio (edad media 54.5 ± 13.5 años; 44.3% varones). La prevalencia de SM en el grupo completo de pacientes , guiada por los criterios diagnósticos de la NCEP ATP III, es del 58% (n=318), mientras que los pacientes sin SM eran el 42% (n=231). El grupo fue homogéneo en cuanto al seguimiento medio en ambos grupos, de tal manera que no hubo diferencias significativas en el grupo sin SM vs SM, con un seguimiento medio de 3.8 ± 1.2 años (1400 ± 464 vs 1416 ± 453 , p=NS, respectivamente).

4.4.1.1. Características clínicas en función de presentar SM

El grupo de pacientes con SM muestra unas características basales clínicas significativamente diferenciadoras, pues presentan un IMC superior, en grado de obesidad ($30,8 \pm 4,0$ vs $28,3 \pm 4,7$ kg/m²) y el control de la PA fue peor, a pesar de la toma de un número mayor de fármacos antihipertensivos ($2,1 \pm 1$ vs $1,8 \pm 1$); de esta manera el porcentaje de pacientes que presentaban cifras de PA dentro del objetivo de control fue inferior en el grupo de pacientes con SM, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística ($20,6$ vs $27,4\%$, $p=0,068$). La Tabla 4.4.W ilustra estos datos.

TABLA 4.4.W. Datos clínicos del grupo, según presenten o no SM.

	Pacientes con SM	Pacientes sin SM	p
N	318	231	
Seguimiento	1400 \pm 464	1416 \pm 453	NS
IMC (Kg/m²)	30,8 \pm 4,0	28,3 \pm 4,7	<0,001
PAS (mmHg)	153 \pm 22	148 \pm 22	0,020
PAD (mmHg)	92 \pm 11	89 \pm 11	0,002
Nº Antihipertensivos	2,1 \pm 1	1,8 \pm 1	0,003
% control HTA	20,6	27,4	0,068

Fumadores (%)	16,2	15,8	0,692
----------------------	------	------	-------

4.4.1.2. Características analíticas en función de presentar SM

Los resultados sobre el análisis bioquímico de los pacientes incluidos en el estudio (Tabla 4.4.X) demostraron que los que cumplían criterios presentaban un peor control metabólico, presentando diferencias significativas en la glucemia ($107,0 \pm 11,4$ vs $98,0 \pm 8,6$ mg/dl), el LDL-c ($146,6 \pm 31,2$ vs $140,8 \pm 32,0$ mg/dl), HDL-c ($44,8 \pm 11,5$ vs $56,6 \pm 12,6$ mg/dl) y triglicéridos ($146,0 \pm 64,9$ vs $97,3 \pm 35,8$ mg/dl). Asimismo, este grupo de pacientes presentaba peor función renal, resultando significativo los datos de creatinina ($1,05 \pm 0,27$ vs $0,92 \pm 0,24$ mg/dl) y el porcentaje de pacientes con microalbuminuria patológica (42,8 vs 29,6).

TABLA 4.4.X. Datos bioquímicos del grupo, según presenten o no SM, para el estudio de seguimiento de riesgo CV.

	Pacientes con SM	Pacientes sin SM	p
Glucemia (mg/dl)	$107,0 \pm 11,4$	$98,0 \pm 8,6$	<0,001
Colesterol Total (mg/dl)	$220,0 \pm 35,0$	$216,2 \pm 36,9$	0,228
LDL-c (mg/dl)	$146,6 \pm 31,2$	$140,8 \pm 32,0$	0,035
HDL-c (mg/dl)	$44,8 \pm 11,5$	$56,6 \pm 12,6$	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	$146,0 \pm 64,9$	$97,3 \pm 35,8$	<0,001

Creatinina (mg/dl)	1,05±0,27	0,92±0,24	<0,001
Aclar.Creatinina(ml/ min/1.73m ²)	94,4±31,3	89,8±30,7	0,091
Microalbuminuria (mg/24h)	40,7±92,4	22,8±40,7	0,009
% Microalbuminuria	42,8	29,6	0,010

4.4.2. Resultados sobre la evolución de los factores de riesgo cardiovascular

4.4.2.1. Resultados sobre evolución de la presión arterial

La presión arterial a lo largo del periodo de seguimiento no mostró diferencias significativas entre los grupos según se puede observar en la Figura 4.4.Y y 4.4.Z. Al final del período de seguimiento tanto la PAS como la PAD fueron similares en ambos grupos de estudio, observándose diferencias significativas tan sólo al principio del periodo de estudio, siendo superior en la población con SM (153 vs 148 mmHg para la PAS y 92 vs 89 mmHg para la PAD)

FIGURA 4.4.Y. Cifras de PAS al inicio y al final del estudio.

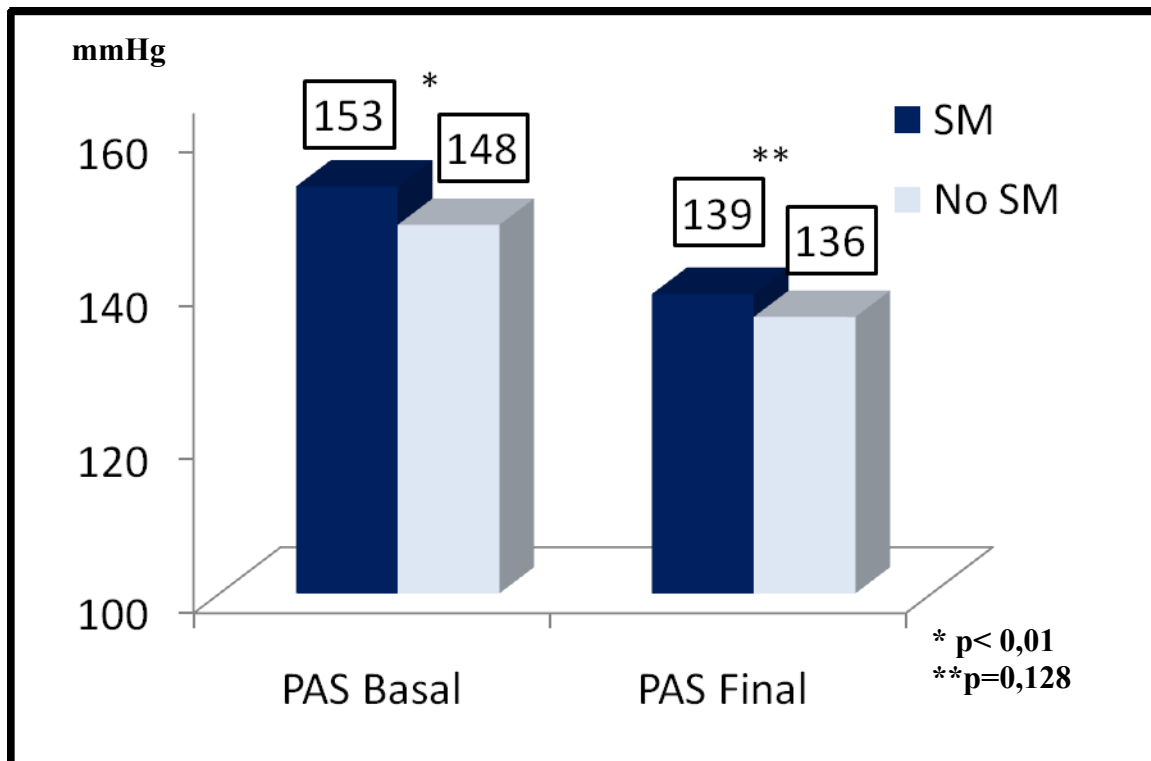
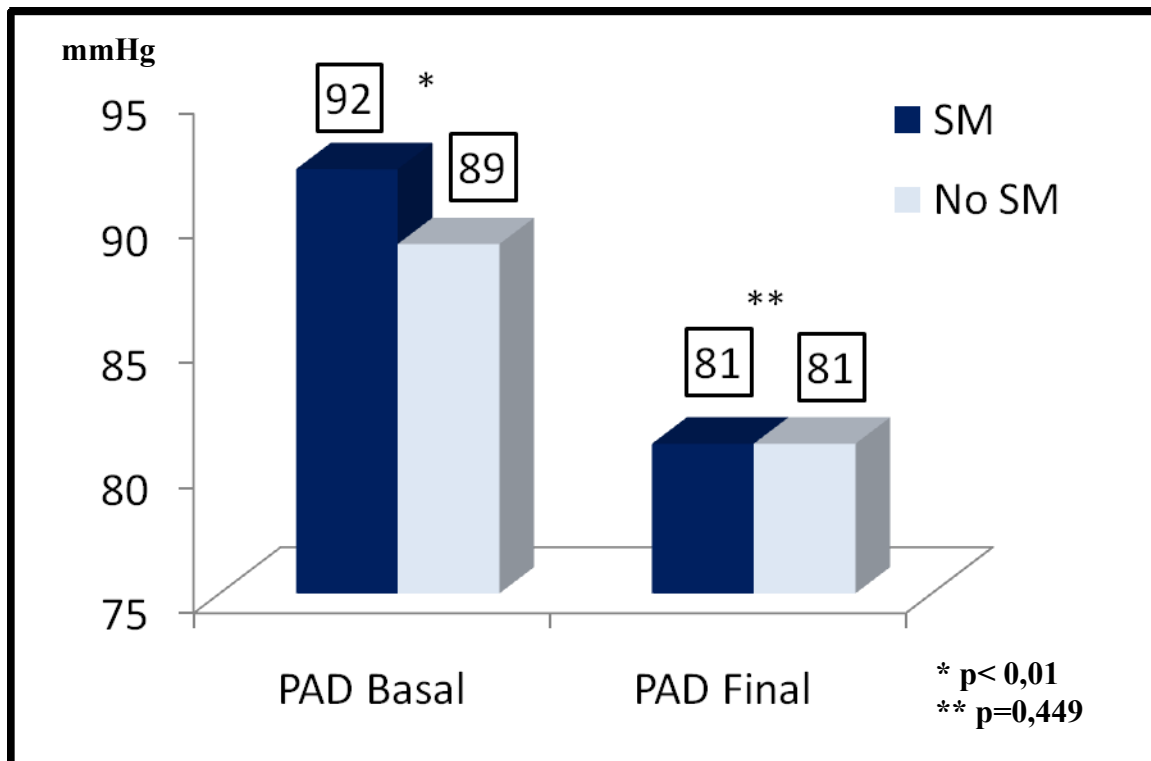
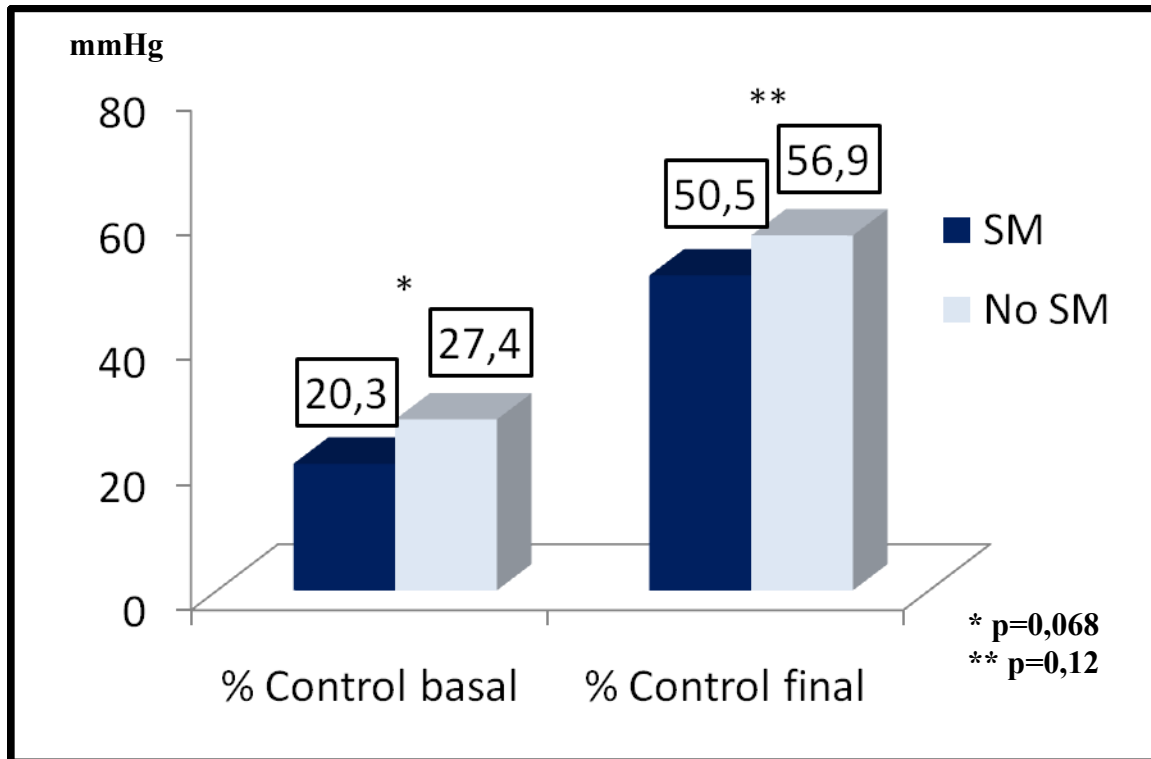


FIGURA 4.4.Z. Cifras de PAD al inicio y al final del estudio.



En cuanto al porcentaje de pacientes con las cifras de PA controladas al principio y al final del periodo de seguimiento, se observan datos similares, esto es, no se observaron diferencias significativas al final del estudio. De esta manera, a pesar de un mejor porcentaje de control en los pacientes sin SM, no fue significativo, como se puede ver en la figura 4.4.α. Como dato añadido, los pacientes con SM requirieron un número significativamente mayor de fármacos para lograr el control de la PA (2.4 vs 2.1 p=0,003).

FIGURA 4.4.α. Porcentaje de pacientes con la PA controlada al inicio y al final del periodo de estudio



4.4.2.2. Resultados sobre parámetros de control metabólico

Los datos obtenidos al final del período de seguimiento indican que los pacientes con SM mantenían peor control de parámetros metabólicos en relación al grupo de individuos sin SM. En este sentido la glucemia basal continuó significativamente más elevada ($105,2 \pm 16,9$ vs $97,9 \pm 19,9$ mg/dl), al igual que los triglicéridos ($141,1 \pm 66,8$ vs $104,9 \pm 49,4$ mg/dl) y la cifra más baja de HDL-c ($49,1 \pm 17,2$ vs $57,9 \pm 12,7$ mg/dl). Sin embargo, la diferencia de LDL-c al final del periodo de seguimiento fue superior en el grupo de pacientes sin SM, si bien no fue

significativa ($133,5 \pm 32,0$ vs $134,5 \pm 30,8$ mg/dl). La diferencia de colesterol total se mantuvo sin diferencias significativas entre grupos (Figuras 4.4.β, 4.4.γ, 4.4.δ, 4.4.ε).

FIGURA 4.4.β. Diferencias entre el nivel de glucemia basal al principio y al final del periodo de seguimiento.

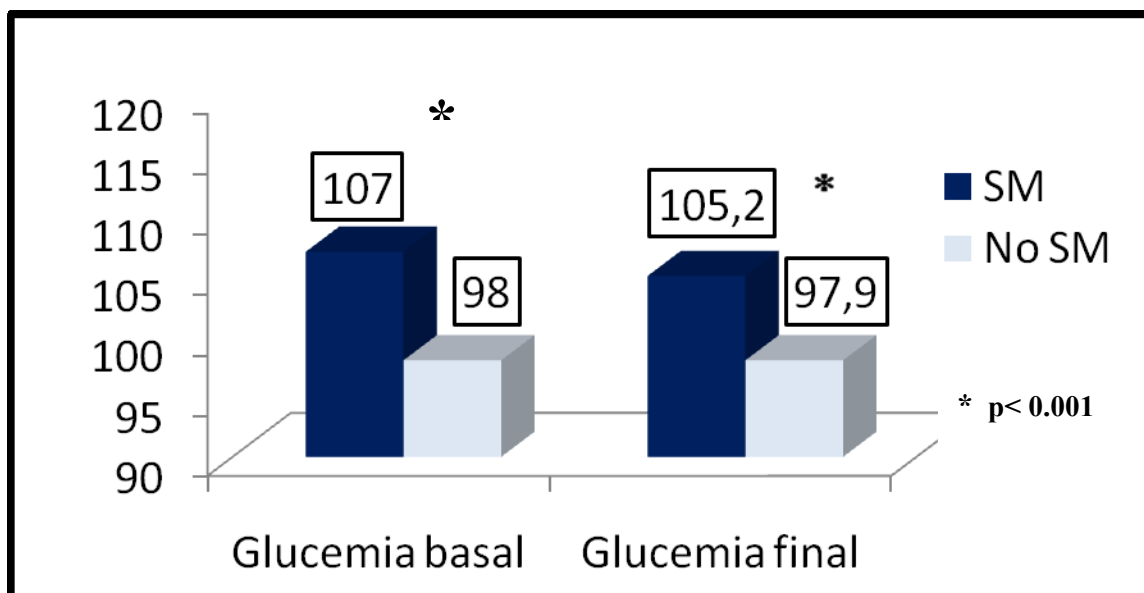


FIGURA 4.4.γ. Diferencias en colesterol total al principio y al final del periodo de seguimiento

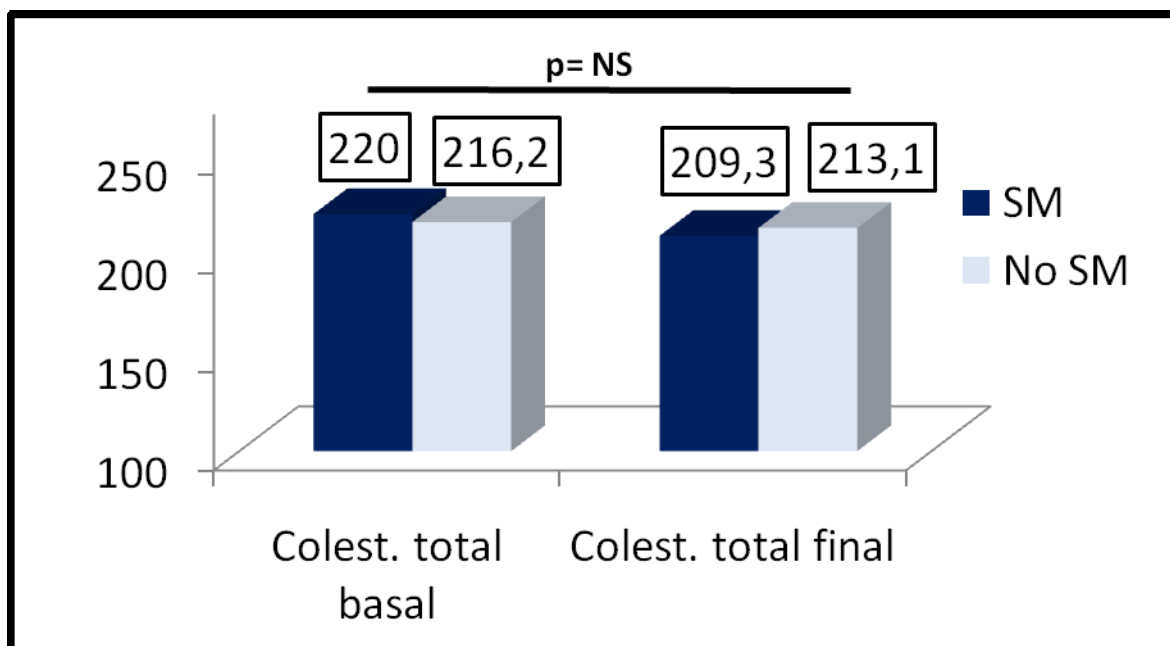


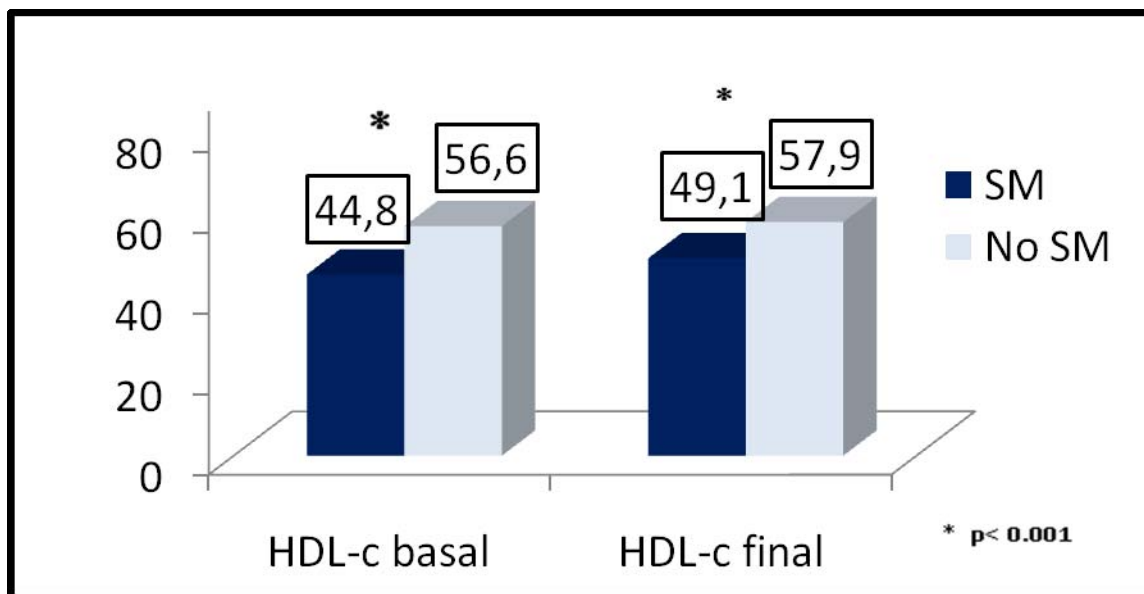
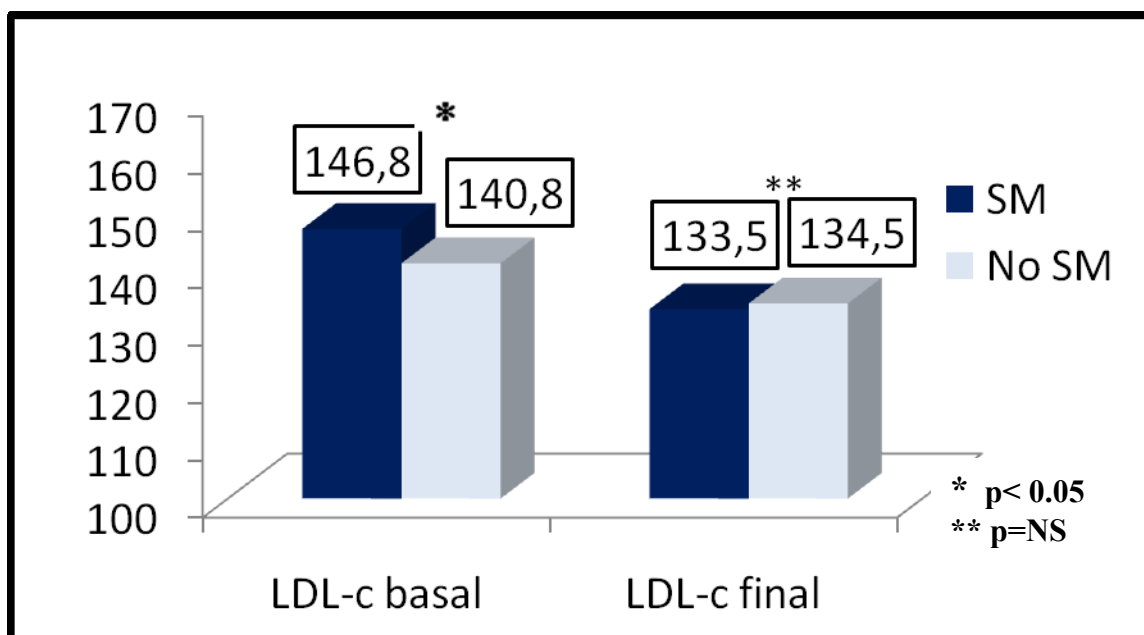
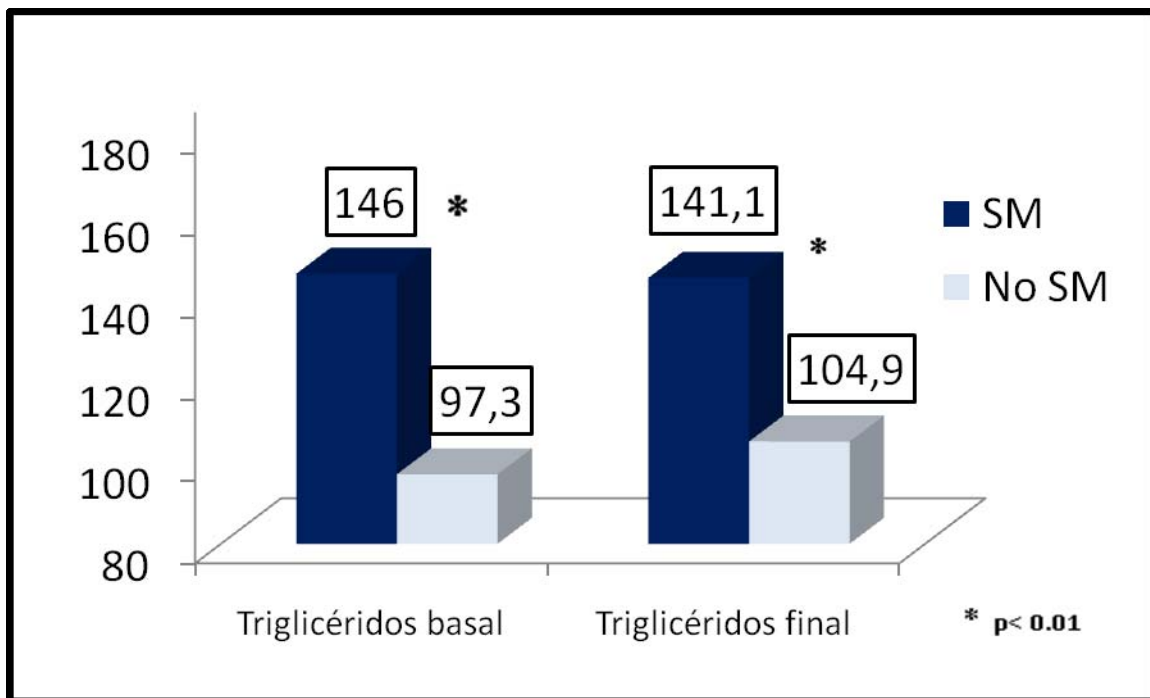
FIGURA 4.4.δ. Diferencias en HDL-c al principio y al final del periodo de seguimiento**FIGURA 4.4.ε.** Diferencias entre el nivel de LDL-c al principio y al final del periodo de seguimiento

FIGURA 4.4.7. Diferencias entre el nivel de triglicéridos al principio y al final del periodo de seguimiento



4.4.2.3. Resultados sobre parámetros de función renal

Los datos resultantes del estudio sobre parámetros de funcionalidad renal mostraron unos resultados similares en cuanto al filtrado glomerular sin observarse diferencias significativas entre grupos ni al principio ni al final del seguimiento ni por aclaramiento de creatinina ni por la fórmula de Cockcroft-Gault, como se expresa en la figura 4.4.η. Por otro lado, se observaron datos con diferencias significativas en cuanto a la presencia de microalbuminuria, que fue significativamente mayor en los pacientes con SM, tanto en la cifra global ($23,6 \pm 51,9$ vs $11,1 \pm 53,8$ mg/24h) como en porcentaje de pacientes con

albuminuria patológica (22,2 vs 10,9%, respectivamente). Estos datos se expresan gráficamente en la tabla 4.4.θ.

FIGURA 4.4.η. Diferencias entre el filtrado glomerular al principio y al final del periodo de seguimiento

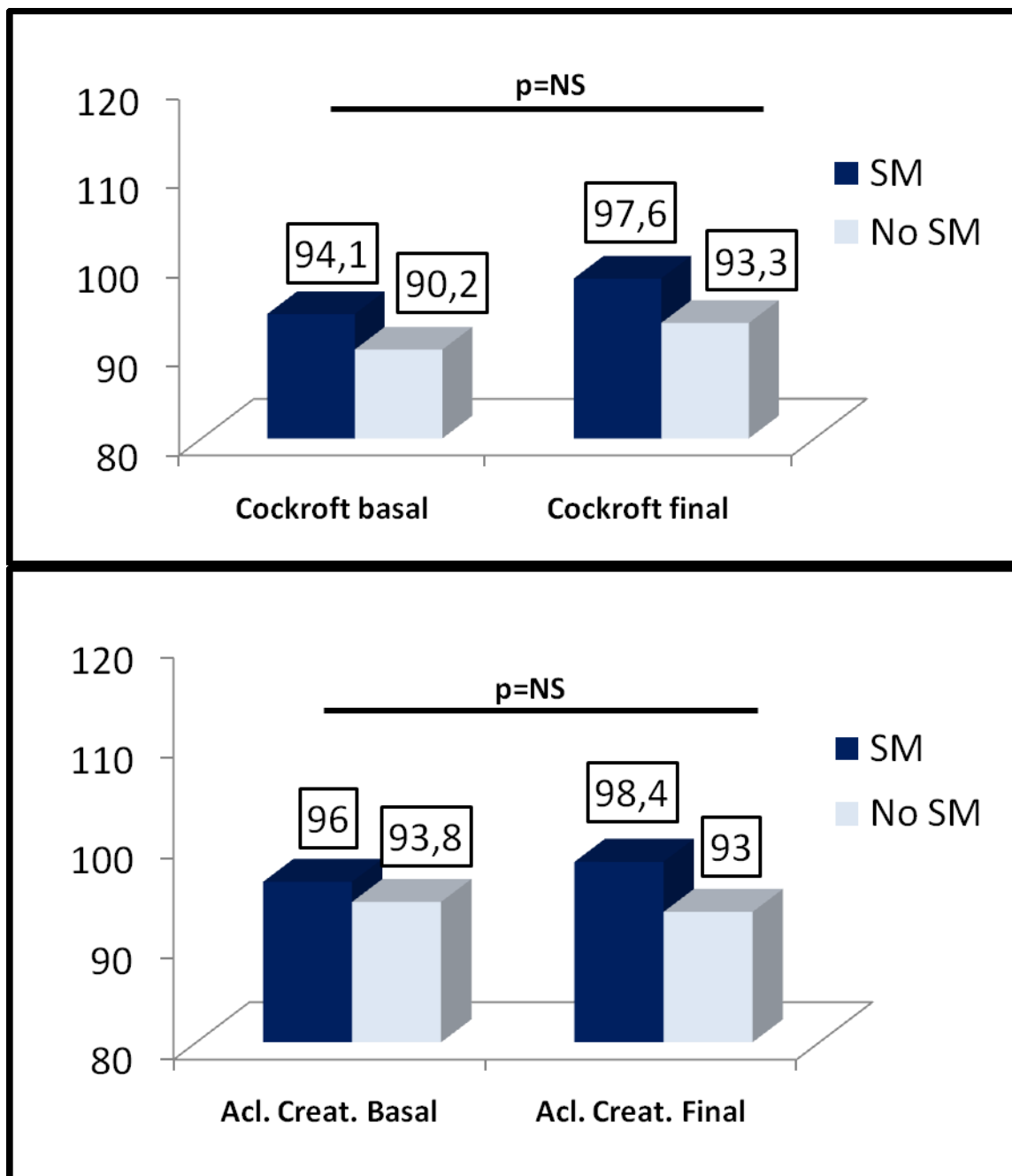
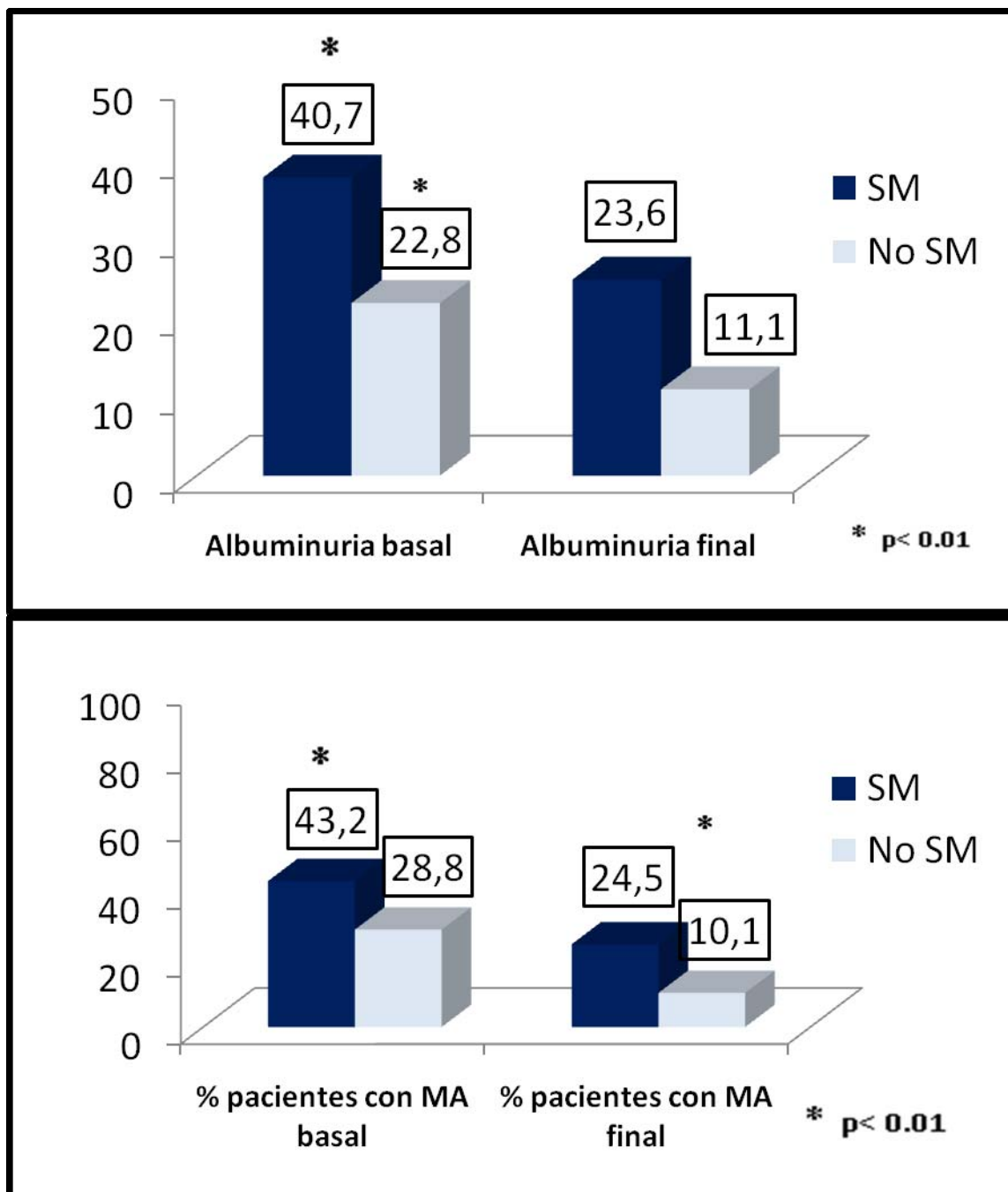


FIGURA 4.4.0. Diferencias entre la albuminuria y el porcentaje de pacientes con albuminuria patológica al principio y al final del periodo de seguimiento



En la tabla 4.4.1. se resumen los datos expuestos de las características del grupo de pacientes al final del seguimiento divididos en función de presentar o no SM.

TABLA 4.4.1. Características clínicas y bioquímica al final del estudio

	Pacientes con MS	Pacientes sin MS	p
N	231	318	
Peso (Kg)	83,5±12,1	74,5±13,1	<0,001
IMC (Kg/m²)	30,9±3,9	28,7±4,8	<0,001
PAS (mmHg)	139±24	136±19	0,128
PAD (mmHg)	81±11	81±9	0,449
Nº antihipertensivos	2,4±1,2	2,1±1,2	0,003
% Control PA	52,0	58,8	0,120
Glucemia (mg/dl)	105,2±16,9	97,9±19,9	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	209,3±33,8	213,1±35,0	0,201
LDL-c (mg/dl)	133,5±32,0	134,5±30,8	0,712
HDL-c (mg/dl)	49,1±17,2	57,9±12,7	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	141,1±66,8	104,9±49,4	<0,001
Creatinina (mg/dl)	1,04±0,40	0,90±0,27	<0,001
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m²)	98,1±34,4	92,5±32,1	0,062
Microalbuminuria (mg/24h)	23,6±51,9	11,1±53,8	0,005
% pacientes microalbuminuria	22,2	10,9	0,008
Fumadores (%)	14,2	13,7	0,512

4.4.2.5. Comparación global de resultados durante el periodo de estudio

Al realizar la comparación entre los resultados por grupos en cuanto a los cambios absolutos durante el periodo de seguimiento, se puede observar en la Tabla 4.4.k que, de forma significativa, y tras ajuste por edad y sexo, el tratamiento convencional se tradujo en resultados positivos para el grupo con SM en peso corporal, PAD y parámetros lipídicos. El resto de resultados no mostró diferencia entre grupos.

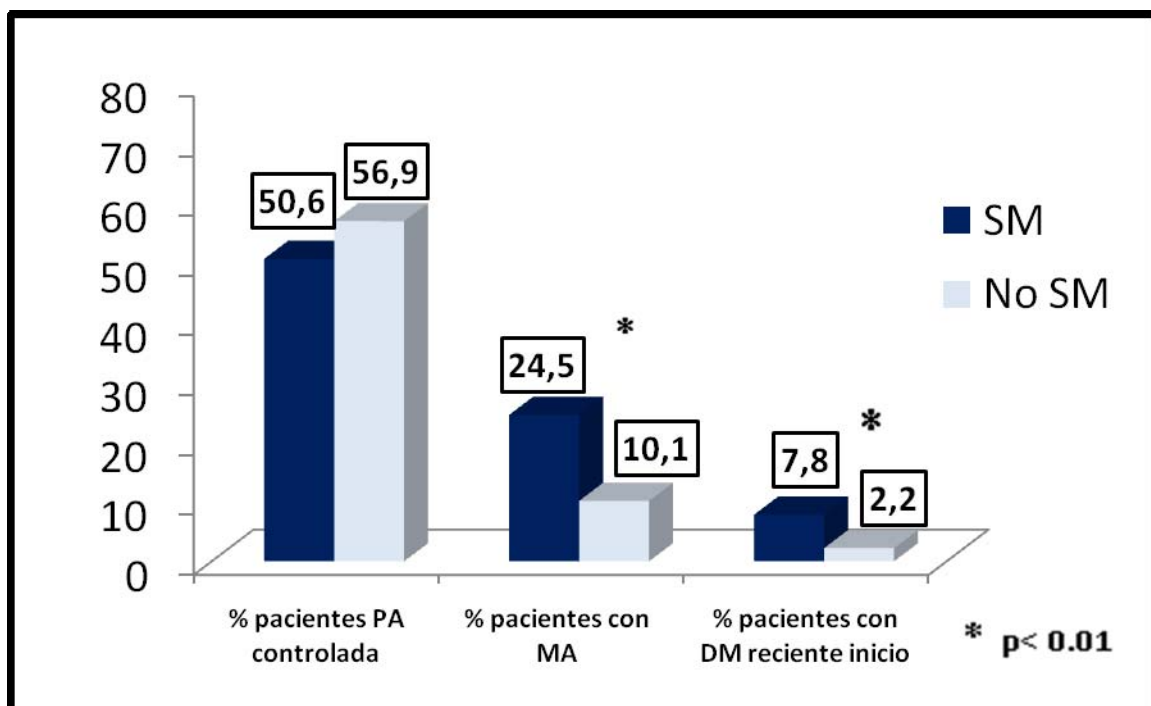
Tabla 4.4.k. Diferencias en las características generales entre grupos son y sin SM durante el periodo de seguimiento (final-basal)

	Pacientes con MS	Pacientes sin MS	p
N	231	318	
Peso (Kg)	0,41±6,18	1,37±5,47	0,056
IMC (Kg/m²)	0,16±2,28	0,47±2,07	0,100
PAS (mmHg)	-14,64±28,86	-12,56±24,86	0,374
PAD (mmHg)	-10,92±12,18	-8,49±11,47	0,019
Nº antihipertensivos	0,34±0,82	0,37±0,77	0,936
% Control PA	31,4	31,4	0,999
Glucemia (mg/dl)	-1,88±16,68	-0,13±19,67	0,272
Colesterol total (mg/dl)	-10,66±36,00	-3,07±36,7	0,016
LDL-c (mg/dl)	-12,53±34,93	-6,40±32,03	0,035
HDL-c (mg/dl)	4,27±13,50	1,39±10,39	0,005
Triglicéridos (mg/dl)	-4,90±55,35	7,66±44,72	0,003
Creatinina (mg/dl)	-0,02±0,28	-0,01±0,19	0,945
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m²)	1,37±23,68	0,86±20,71	0,811
Microalbuminuria (mg/24h)	-9,91±47,74	-9,66±48,77	0,960
% pacientes microalbuminuria	-20,6	-18,7	0,516
Fumadores (%)	-2,0	-2,1	0,890

4.4.2.4. Resultados sobre marcadores de riesgo cardiovascular

Los marcadores definidos para evaluar la modificación del riesgo CV a lo largo del estudio demostraron un empeoramiento significativo en los pacientes con SM. La figura 4.4.λ muestra que en los 3 parámetros evaluados el resultado fue de peor pronóstico: como se ha indicado anteriormente, el porcentaje de pacientes con PA controlada al final del estudio fue más bajo (aunque sin significación estadística) y el porcentaje de pacientes que presentaron microalbuminuria al final fue más alto (con resultado significativo). Además, el número de pacientes que desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 a lo largo del estudio fue mayor en el grupo con SM, un total de n=18 (7,8%), comparado con n= 7 en el grupo sin SM (2,2%) ($p < 0,001$)

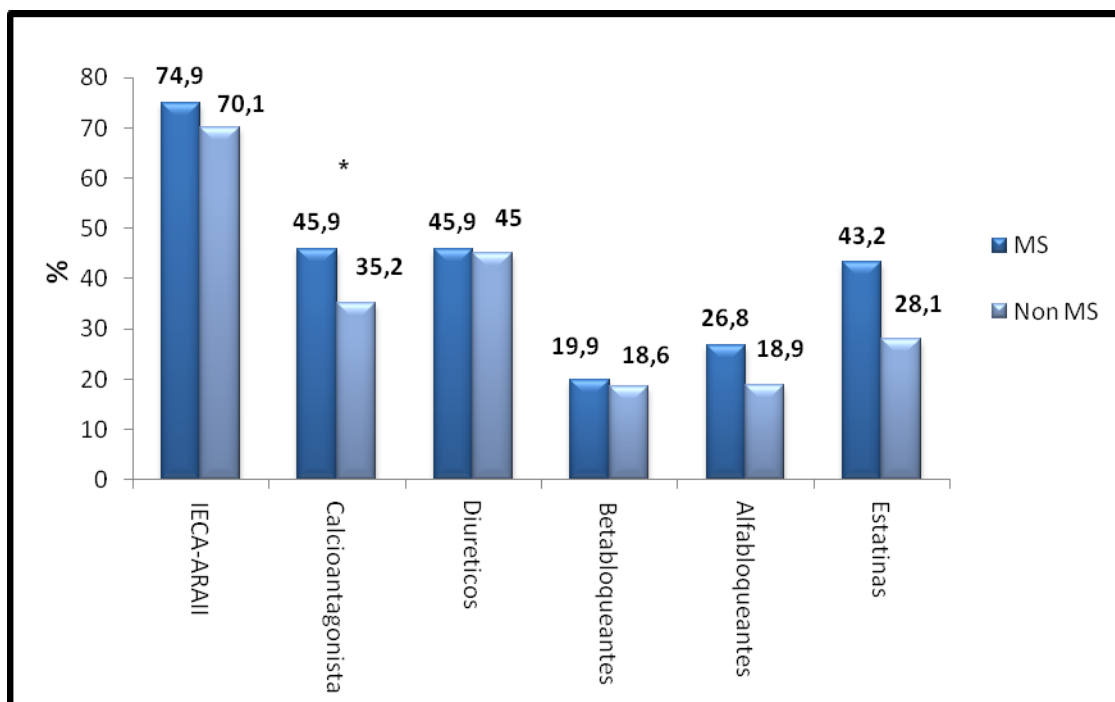
FIGURA 4.4.λ. Marcadores de riesgo cardiovascular al final del periodo de estudio



4.4.2.6. Estudio comparativo del manejo terapéutico empleado en ambos grupos a estudio

La figura 4.4.μ muestra los porcentajes de uso de las diferentes clases de antihipertensivos junto al porcentaje de estatinas en el periodo de estudio. Se puede observar que los antihipertensivos más empleados son los que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina en ambos grupos de forma semejante. Existe diferencia significativa en cuanto al empleo de calcioantagonistas y alfabloqueantes en grupo de población con SM, siendo similar el resto de fármacos entre ambos grupos.

Figura 4.4.μ. Análisis comparativo de los fármacos antihipertensivos y estatinas empleados a lo largo del estudio.



5. DISCUSIÓN

Las enfermedades CV son la principal causa de muerte y discapacidad grave en todo el mundo (128,129). Aunque el entendimiento global de la fisiopatología de dichas enfermedades es cada día más amplio y ha progresado enormemente, existen todavía un gran número de dudas sobre múltiples facetas relacionadas con la identificación de la población en riesgo y con la aplicación de los tratamientos óptimos que conduzcan a prevenir su desarrollo, enlentecer su evolución y retrasar la aparición de nuevos eventos CV y sus consecuencias (130). Hace más de 50 años que se modificó el enfoque de las enfermedades CV, fundamentalmente de la enfermedad coronaria, a raíz de las publicaciones emanadas del estudio Framingham Heart Study (131), tras el cual se puso especial énfasis en la identificación de una serie de factores de riesgo, que quedaron caracterizados como *clásicos*, como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la historia familiar de cardiopatía isquémica. Desde entonces, se han identificado un gran número de factores y marcadores de riesgo CV. Actualmente, la comunidad científica está enfocada en la prevención primaria y secundaria de los nombrados factores de riesgo como la mejor herramienta para mejorar el pronóstico de los pacientes. Este enfoque dirigido a controlar factores y marcadores de riesgo ha conducido al desarrollo de múltiples clases de fármacos con indicación específica para el tratamiento de cada condición patológica y, de hecho, se han impulsado guías terapéuticas específicas por parte de las sociedades internacionales de cada factor de riesgo CV (122, 132,133).

Sin embargo, es obvio que se precisa una perspectiva diferente y progresivamente se puede apreciar como existe una emergente modificación de la práctica clínica en el campo de las enfermedades CV dirigida a evaluar el riesgo global del paciente y no sus factores de riesgo individuales. Este nuevo enfoque global conlleva la puesta en marcha de guías terapéuticas que clarifiquen la lista de factores y marcadores para la mejor estratificación de riesgo y posterior puesta en marcha de los mejores tratamientos. Es preciso actualizar las recomendaciones debido a la globalización de factores como la comunicación y al importante cambio socioeconómico ocurrido durante los últimos años a nivel mundial (134). Este cambio resulta crucial en lo que se refiere a los hábitos de vida, tanto a la nutrición como a la actividad física. En este sentido, ha existido una transformación desde la economía industrializada a la economía de consumo basada en las telecomunicaciones y al favorecimiento del acceso a un tipo de dieta con alto contenido calórico, de rápida ingestión junto a una reducción substancial del ejercicio físico, lo que ha contribuido nuclearmente al desarrollo de 2 epidemias actuales y con una progresión augurada alarmante, como son la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (135-137). El porcentaje de población que presenta sobrepeso u obesidad en los países occidentales ha crecido aproximadamente un 5% por década desde 1960 y el de DM prácticamente se ha doblado en los últimos 10 años. Las investigaciones sobre factores de riesgo CV basadas en las asociaciones de factores (apartado 1.1. Introducción/Historia) condujeron a la definición de síndrome metabólico como una condición clínica que incluye un conjunto de factores cuyo sustrato fisiopatológico principal, aunque no

único, es la resistencia a la acción de la insulina; la obesidad abdominal, la dislipemia aterogénica, las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, la HTA y un estado proinflamatorio y protrombótico que se asocia a un riesgo CV mayor que el que aportan cada componente por separado son los elementos que se han involucrado en el desarrollo del SM, el cual, de la misma forma que la obesidad y la DM tipo 2, presenta una prevalencia creciente. El conocimiento más completo del SM está directamente relacionado con el pronóstico por enfermedad aterosclerótica coronaria y no coronaria de una población cada día mayor. A pesar del número de estudios y publicaciones aparecidos en los últimos años, existen numerosos puntos de debate por aclarar, como los enunciados entre los objetivos del presente trabajo.

5.1. Controversia sobre epidemiología y fisiopatología del SM en el hipertenso

El aumento de la prevalencia del SM es un fenómeno que se está produciendo a nivel mundial (138). Nuestra sociedad está condicionada por una serie de factores ambientales, socioeconómicos y culturales que modifican nuestro estilo de vida y generan un gran impacto en la salud humana (139). La epidemia de obesidad junto con un tipo de vida sedentario son evidentes consecuencias de las modificaciones a nivel global que ha experimentado la sociedad actual (140). La obesidad, la dieta hipercalórica y la insuficiente actividad física son el motor de una serie de alteraciones metabólicas que están directamente relacionadas con un aumento del riesgo de sufrir un evento CV que pueda desencadenar una discapacidad permanente grave o la

muerte (134). A nivel mundial, las enfermedades CV justifican por sí solas aproximadamente el 31% de las muertes y el 11% del riesgo global de enfermedad (129). En España, la enfermedad CV es la responsable de más del 28% de los fallecimientos, siendo la primera causa de mortalidad (141) con una progresión estadística ascendente. Las enfermedades CV provocan asimismo una alta tasa de hospitalización, discapacidades y un elevado coste sanitario (142). Estos datos deben promover la investigación para mejorar el conocimiento del desarrollo de la enfermedad CV y el control de sus factores de riesgo. La elevada prevalencia de las alteraciones metabólicas y del SM está directamente relacionada con el aumento en la prevalencia de la obesidad y de hecho las cifras que se anticipan sobre el aumento exponencial de casos en el futuro están basadas en la presumible elevación de las tasas globales de obesidad (44).

Existen muy pocos datos sobre la prevalencia del SM en pacientes hipertensos. En un estudio llevado a cabo en Italia, se evaluó una muestra de pacientes hipertensos para el estudio de las alteraciones metabólicas en el pronóstico CV. La prevalencia de SM fue del 34% y este diagnóstico se relacionó de forma significativa con un aumento del riesgo CV, mayor cuanto más componentes del SM estaban presentes. El diagnóstico de SM se realizó por la definición de la NCEP ATPIII; sin embargo, no emplearon datos de perímetro abdominal sino de IMC. Otro estudio español demostró una prevalencia de 29% en pacientes hipertensos no tratados y de 37% en pacientes que recibían tratamiento. Por tanto, a la luz de estos datos, parece evidente que la prevalencia de SM entre la población hipertensa podría ser muy superior a la que presenta la

población general, situación que elevaría aún más el riesgo CV que ya padece esta población (143). No obstante, ningún estudio ha evaluado una muestra amplia de pacientes hipertensos atendidos en una unidad especializada, con los criterios diagnósticos determinados mediante las 2 definiciones más ampliamente reconocidas por su utilidad clínica.

En primer lugar, evaluando el estudio de prevalencia de SM en la población hipertensa, resultan destacables diversas características basales de la muestra poblacional estudiada; en primer lugar, los factores de riesgo CV están en rango patológico en un alto porcentaje de pacientes. Las cifras globales de PA están en un nivel de HTA grado 1 según las guías de la ESC-ESH 2007 (122) tanto la sistólica (PAS media 154,34 mmHg) como la diastólica (PAD media 92,57 mmHg), la glucemia basal está en rango de prediabetes por criterio de glucemia alterada en ayunas (112,53 mg/dl), un perfil nutricionales con el IMC medio en la barrera de la obesidad global (29,45 kg/m²) y abdominal (99,31 cms sin diferenciar por sexos), con un porcentaje de fumadores del 14%. En cuanto al perfil lipídico, se corroboran los datos habitualmente observados en población mediterránea, con HDL-c medio elevado (50,79 mg/dl), pero con cifras de colesterol total y LDL-c patológicas (223,31 y 147,03 mg/dl, respetivamente). Estos resultados aportan una valoración general sobre el alto riesgo CV que presenta la población hipertensa atendida en las consultas especializadas. Existen 2 datos que se esperarían quizás más elevados, a tenor del riesgo CV estimado, aunque presentan cifras globales normales, como son el ácido úrico (5,86 mg/dl) y los triglicéridos (130,74 mg/dl).

La prevalencia global del grupo estudiado muestra una cifra más elevada que las publicadas con anterioridad, por lo que podemos asumir que casi la mitad de la población atendida en nuestra consulta presenta criterios clínicos de SM, siendo más frecuente entre las mujeres y con una progresión ascendente con la edad. Si bien podría asumirse una prevalencia más alta en los pacientes mayores de 50 años, como se confirma en el estudio, resulta más sorprendente la elevada proporción de pacientes con edad entre 30-50 años, ya que se observa una prevalencia media por encima del 42%, muy superior a la que se conoce en población general y en población hipertensa (36,37, Tabla 1.3.B). También resulta relevante señalar la distribución por sexos en cuanto a la prevalencia de SM pues en el sexo femenino se eleva progresivamente con una tendencia lineal desde la primera década estudiada hasta la última. Sin embargo, en la población masculina, la distribución no es uniforme y se aprecia una prevalencia máxima entre los sujetos en la década de los 50-59 años para posteriormente descender de forma paulatina hasta la última etapa de edad estudiada; este hecho no está publicado previamente, por lo que se debe esperar para poder comparar con estudios similares.

Se ha realizado un análisis comparativo de la prevalencia de cada uno de los diferentes componentes que conforman la definición de SM y los resultados ofrecen datos de interés, como la confirmación de la elevada prevalencia de obesidad abdominal que alcanza hasta un 56,28% de los individuos hipertensos estudiados, lo cual hace plausible la estrecha relación fisiopatológica entre ambas condiciones clínicas, ya que la presencia de HTA favorece la aparición de obesidad abdominal y viceversa. Ésta

aseveración queda refrendada cuando se evalúa la presencia de obesidad abdominal por grupos de edad, ya que más de un tercio de la población menor de 30 años incluida en el estudio presenta cifras fuera de rango, es decir añaden otro factor de riesgo CV a la HTA. Es obvio que la prevalencia de obesidad está creciendo en la población general, lo cual se pone aún más de manifiesto cuando se estudian pacientes hipertensos. La progresión de la prevalencia de obesidad abdominal es creciente hasta la etapa de 50-59 años, alcanzando el pico máximo de 67,9%, para posteriormente iniciar un lento descenso hasta los pacientes más ancianos, si bien aún se observa un 65% de prevalencia de SM, también muy superior a la previamente descrita (144). Por tanto, resulta imprescindible evaluar la obesidad abdominal en la población hipertensa a través de la medida del perímetro abdominal por ser una herramienta sencilla y aportar datos de alto interés por su elevada prevalencia y el aumento de riesgo CV que comporta.

Del mismo modo, el porcentaje de pacientes hipertensos con glucemia alterada en ayunas, es decir, hipertensos prediabéticos, llega hasta el 30%. Esta circunstancia debe relacionarse con la probabilidad de desarrollo de DM, y por consiguiente, un aumento significativo de morbilidad y mortalidad de origen CV. Además, la población hipertensa prediabética tiene un elevado riesgo de presentar deterioro de función renal progresiva (145). La distribución por edades de las alteraciones glucídicas tiene un crecimiento lineal desde la primera hasta la última década estudiada, cuando la prevalencia es máxima, cubriendo la mitad de la población. Por tanto, los pacientes hipertensos ancianos tienen la mayor proporción de datos de prediabetes, lo que les

hace especialmente susceptibles de desarrollar DM tipo 2. Los siguientes componentes en porcentaje forman la dislipemia aterogénica y si bien gracias a la dieta mediterránea los pacientes de nuestro entorno presentan cifras de HDL-c más favorable, se observan progresivamente cifras más elevadas de pacientes con HDL-c patológico y en este caso superan el tercio de la población estudiada. La distribución de las cifras de HDL-c por rangos de edad no es uniforme y si bien alcanza el máximo en la década de 30-39 años para posteriormente descender progresivamente, cuando alcanza la década de 50-59 años, vuelve a elevarse lentamente hasta las edades mayores. Esta distribución es similar a la que ofrece la hipertrigliceridemia como componente del SM, con una prevalencia hasta 9 puntos inferior, al llegar al pico máximo en edades entre 40-49 años y elevarse finalmente hasta una cifra todavía superior tras una leve caída de prevalencia. Estos datos hacen congruente la afirmación de que la prevalencia de SM crece con la edad y que la población de edad mayor está en mayor riesgo de desarrollar SM por ser más prevalentes la gran mayoría de sus factores definitorios.

Como se ha mencionado, la prevalencia global de SM en la población hipertensa estudiada es de 50,6%, siendo más común en mujeres y en edades mayores. Al evaluar las diferencias existentes entre los pacientes con SM y los que no cumplen criterios se pueden observar múltiples diferencias, tanto clínicas, como antropométricas como analíticas, que justifican el riesgo CV más elevado que presentan aquellos con SM. En primer lugar, los pacientes hipertensos con SM son significativamente mayores, más obesos y con la PA más elevada. De hecho, la media de edad de pacientes con SM

(56,7 años) les conferiría un factor de riesgo CV más en el caso de los varones; además, la media de IMC está en rango de obesidad, no así los pacientes sin SM que presentan una media en rango de sobrepeso. Este dato aporta más evidencia sobre la alta relación entre la aparición de obesidad y SM, siendo la relación muy significativa. Si evaluamos las cifras de PA, los pacientes con SM tienen basalmente cifras peores, en el límite de la HTA grado 2, lo cual también les añade un peor pronóstico CV. La Presión de pulso es significativamente más elevada en el caso de los pacientes con SM, lo que les añade riesgo CV en el caso de los ancianos, siendo traductor de una situación de rigidez arterial subyacente. De la misma forma, se aprecian diferencias significativas en los resultados analíticos de ambas poblaciones y, en general, los pacientes con SM tienen más elevada de forma basal la glucemia, el colesterol total, los triglicéridos, el LDL-c, la excreción urinaria de albúmina y el ácido úrico además de poseer una cifra más reducida de HDL-c. Estos datos nos resumen, como puede ser previsible, que los pacientes con SM tienen datos patológicos de todos los componentes del SM, en este caso, todos alcanzan significación estadística, y además se pueden observar datos significativamente peores de otros factores y marcadores de riesgo CV no incluidos en la definición de SM pero que de forma independiente son conocidos sus efectos deletéreos sobre el árbol vascular, como la hipercolesterolemia, especialmente la elevación de LDL-c, la hiperuricemia y la microalbuminuria. Tanto la creatinina sérica como la tasa de filtrado glomerular estimado tienen resultados más pobres en el caso de los pacientes con SM pero no es estadísticamente significativo.

En este sentido, se llevó a cabo el subestudio sobre las características generales de los pacientes sobre el metabolismo hidrocarbonado y la función renal, el cual ha demostrado que no existen, efectivamente, diferencias entre grupos en cuanto a presentar datos de IRC estadios 3-5. Sin embargo, basalmente la microalbuminuria encontrada fue significativamente mayor entre los individuos con SM. Cuando se comparan las alteraciones de la función renal con las del metabolismo hidrocarbonado, esto es, cuando se observa de forma basal en la población hipertensa con SM la presencia de insuficiencia renal y microalbuminuria según los pacientes sean normoglucémicos, prediabéticos o diabéticos, se observan diferencias relevantes. En este caso, la prevalencia de un filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min fue menor que la media en pacientes con glucemia normal y presenta una prevalencia creciente según empeora el control glucémico hasta alcanzar a un tercio de los pacientes diabéticos. De esta manera, se corrobora la estrecha relación entre el empeoramiento de la función renal, especialmente en los pacientes de alto riesgo, que promueven las alteraciones de la glucemia basal. De la misma forma, la microalbuminuria fue ascendiendo según los pacientes fueran prediabéticos o diabéticos, con alta significación estadística, desde los 29,5 mg/24h de los normoglucémicos hasta los 74,1 mg/24h de los diabéticos. Es destacable, asimismo, la condición de prediabetes como situación de alto riesgo, pues la excreción urinaria de albúmina de esta población es patológica, con una media de 45 mg/24h y un 30,5% de los pacientes en rango patológico. Esta situación debe tenerse en cuenta, especialmente en la población con SM, ya que tiene condicionantes sobre el riesgo

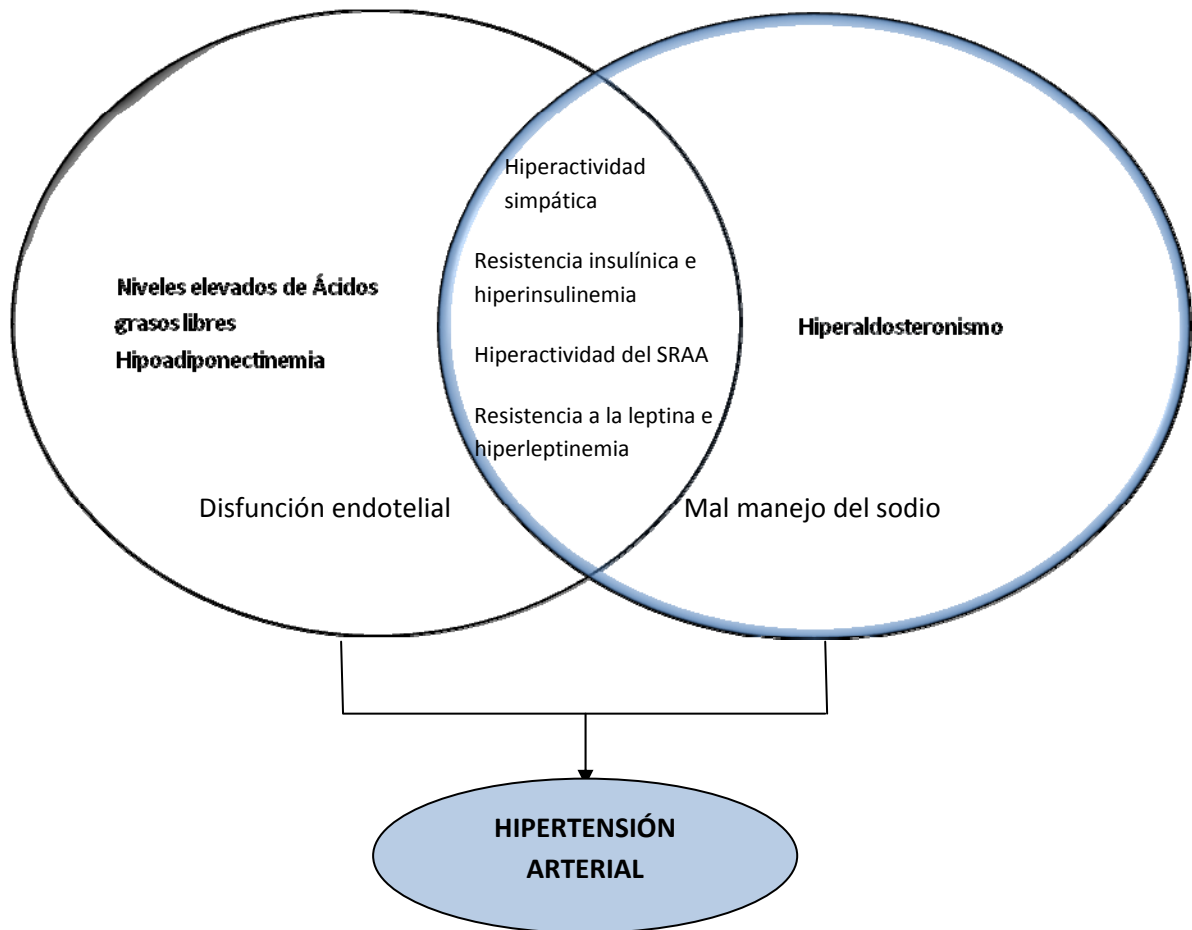
global pues los pacientes sin SM tuvieron una prevalencia de microalbuminuria justo de la mitad (15,1%) y, de esta forma, estos pacientes requerirán un manejo terapéutico estricto y específico.

Los pacientes normoglucémicos sin SM y los pacientes normoglucémicos con SM muestran un nivel comparable de función renal evaluado mediante el aclaramiento de creatinina (84.9 ± 28.5 vs 85.9 ± 30.2 ml/min/1.73 m², respectivamente $P=0.631$) y la microalbuminuria (31.1 ± 82.6 vs 29.5 ± 45.5 mg/24 h, respectivamente; $P=0.817$). Sin embargo, si consideramos los 3 intervalos de glucemia en ayunas como un *continuum*, se observa una tendencia descendente del aclaramiento de creatinina, evolucionando desde 85.9 ± 30.2 a 81.8 ± 26.8 y a 75.2 ± 25.7 ml/min/1.73 m² según la situación de glucemia normal, alterada en ayunas o en rango de diabetes mellitus tipo 2, respectivamente ($P=0.000$). El análisis de regresión múltiple demostró que, en presencia de SM, las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y la edad fueron los principales factores relacionados con la aparición de IRC estadio 3-5. A destacar que tan solo las alteraciones de la glucosa se relacionaron con la aparición de microalbuminuria. Estos resultados concuerdan con otros publicados en la literatura científica (146), demostrando que la PAS y la glucemia basal son los factores de predicción más importantes para el desarrollo de microalbuminuria. De la misma forma, trabajos recientes sugieren que una ligera alteración del metabolismo glucídico puede ser un factor fundamental para la reducción progresiva de la tasa de filtrado y la perfusión glomerular dependiente de la edad (147). Los datos de investigación básica también sugieren que, antes del desarrollo de intolerancia hidrocarbonada o hipertensión, la función renal sufre un progresivo

deterioro secundario a las alteraciones relacionadas con la glucosa (148). El tabaquismo se considera un factor de riesgo de gran relevancia para la aparición y progresión de enfermedad renal (149). En el presente estudio, el porcentaje de pacientes fumadores fue bajo, y probablemente por esta razón, el consume de tabaco no se halló entre los factores relacionados con empeoramiento de la función renal. Un análisis similar se llevó a cabo en los pacientes sin SM, revelando que el desarrollo de insuficiencia renal se relacionó de forma significativa con la edad, la cifra de glucosa plasmática en ayunas y el IMC; y, en relación con la microalbuminuria, los factores significativamente asociados fueron las PAS y el género masculino. Estos resultados apoyan la hipótesis de que entre los pacientes que no cumplen criterios de SM, de acuerdo con la definición de la NCEP ATPIII, los parámetros que se relacionan con el descenso progresivo de la tasa de filtrado glomerular son semejantes a los de los pacientes con SM.

Por lo tanto, estos datos apoyan la relación directa fisiopatológica entre las alteraciones de la glucemia basal, la aparición de obesidad abdominal, la HTA y el SM (Figura 5.A).

Clásicamente se ha señalado que los pacientes hipertensos presentan frecuentemente alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico. Igualmente, de forma frecuente se observa la aparición de curvas de sobrecarga de glucosa anormales e hiperinsulinemia en los individuos con elevación de las cifras de PA.

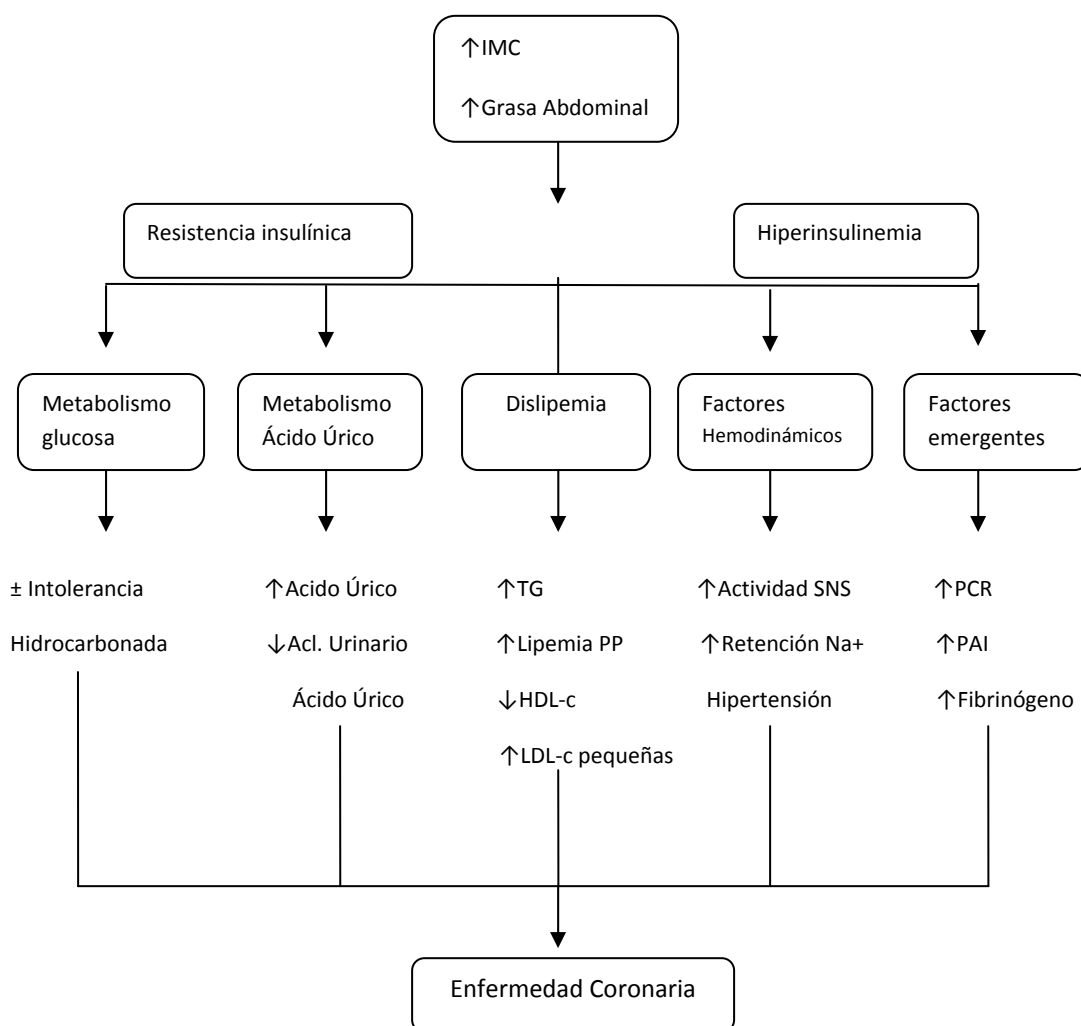
FIGURA 5.A. Factores que intervienen en la elevación de la PA en el SM

Entre las posibles explicaciones se ha defendido que la HTA es una manifestación más de la resistencia insulínica, debido a que las alteraciones metabólicas no aparecen en las formas de HTA secundarias, además de la ausencia de mejoría de dichas alteraciones al mejorar el control de la PA y poder incluso empeorar con algunos tratamientos antihipertensivos. Estos argumentos estaban centrados en la relación entre la HTA y la DM, pero de manera más reciente hemos asistido a la comprobación de que el SM está igualmente involucrado. Incluso la asociación es más estrecha,

puesto que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, la dislipemia y unos valores ligeramente elevados de PA son criterios diagnósticos de SM. La mayoría de los estudios realizados en cohortes coinciden en que el criterio de PA $\geq 130/85$ mmHg es uno de los más prevalentes. Ante estas evidencias cabe cuestionarse cuál es el motivo para la aparición de estos factores de riesgo en un mismo sujeto. La obesidad, la resistencia a la insulina y una serie de factores proinflamatorios han sido implicadas de forma consensuada como razones etiopatogénicas. Estos factores han ido ganando interés por su vinculación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, y más especialmente con la diabetes mellitus, la HTA y el SM. El conocimiento de las bases fisiopatológicas de la relación entre la HTA y el SM debe ser prioritaria debido a que su coincidencia aumenta de forma significativa el riesgo de padecer enfermedad coronaria (Figura 5.B), enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, arteriopatía periférica y alteraciones de la función renal.

Obesidad e hipertensión arterial

La obesidad es una patología sistémica con una prevalencia emergente y una relación directa o indirecta con un elevado número de patologías orgánicas (Tabla 1.4.A). La interacción entre la obesidad, la HTA y la resistencia insulínica es compleja pero crucial en el desarrollo del SM (150). La importancia relativa tanto de la RI como de la obesidad en la aparición de HTA en el SM, o viceversa, no está bien definida. Existen datos relevantes significativos que apoyan la relación causal entre la obesidad, fundamentalmente la obesidad abdominal, y la HTA (151).

FIGURA 5.B. Relación entre SM y Enfermedad Coronaria

PP: Postprandial; SNS: Sistema nervioso simpático; PAI: Activador tisular del plasminógeno

Varios estudios prospectivos han demostrado la correlación entre la adiposidad visceral y la mortalidad de origen CV y el desarrollo de diabetes mellitus, lo que está directamente ligado con el SM (152). La obesidad abdominal está relacionada con la

activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina. Existen evidencias que demuestran que pacientes hipertensos no diabéticos tienen, de forma significativa, más grasa en la región abdominal (y en el mediastino) en comparación con individuos normotensos para aproximadamente la misma proporción de grasa en la región subcutánea abdominal y corporal total (153). Se aprecia una relación cuantitativa entre la adiposidad visceral y el grado de HTA y resistencia insulínica. La relación aproximada muestra que un aumento de 1 kg en la adiposidad visceral se asocia con un aumento de la PA media de 10 mmHg (153). La grasa visceral también se ha relacionado con patologías en las que la HTA tiene una elevada prevalencia, como la apnea obstructiva del sueño y la menopausia (154).

Los mecanismos implicados de manera directa o indirecta en la relación entre obesidad y HTA son los siguientes:

- Activación del sistema nervioso simpático. Las citokinas liberadas por el tejido adiposo, llamadas adipocitoquinas, poseen efectos a nivel sistemático. Péptidos como la leptina, la adiponectina y la grelina, que son secretadas por los adipocitos y las neuronas hipotalámicas, parecen tener un papel importante en la activación simpática a través de un complejo circuito hipotalámico y periférico que provocan retención hidrosalina y HTA (155). La leptina actúa en el hipotálamo como regulador del apetito y el gasto energético y está considerado como un nexo entre la obesidad y la actividad simpática aumentada (156). Una situación orgánica “resistente a la leptina” se halla en individuos que tienen niveles circulantes elevados de

leptina y obesidad. La hiperleptinemia puede favorecer la aparición conjunta de obesidad y HTA porque la respuesta vascular predominante en esta situación es una acción presora (157). Además, la leptina actúa directamente a nivel renal aumentando el estrés oxidativo (158). La adiponectina es un modulador de la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y sobre el músculo esquelético, lo que favorece la pérdida de peso y el aumento del gasto calórico. Los pacientes obesos hipertensos suelen presentar niveles reducidos de adiponectina plasmática (159). La grelina, una hormona circulante producida en el estómago principalmente aunque también en el hipotálamo se ha identificado recientemente como un factor importante en la regulación del apetito, el depósito de grasa y la homeostasis energética. El nivel plasmático bajo de grelina se relaciona con la aparición de HTA (160).

- Sistema renina-angiotensina. El hecho de que el tejido adiposo posee un SRA local tiene muchos datos que lo afirman (161). Este SRA del tejido adiposo podría tener una acción independiente del RAS sistémico para aumentar los niveles de angiotensinógeno en la grasa y en la circulación sistémica. La elevación del angiotensinógeno está relacionada con aumento de la PA en modelos animales (162). De la misma manera, se ha demostrado una respuesta vasoconstrictora aumentada a la acción de la angiotensina II en pacientes varones normotensos con obesidad visceral (163).

- Metabolismo de los ácidos grasos. El metabolismo alterado de los AGL en los individuos con sobrepeso se ha relacionado con el desarrollo de HTA. Las concentraciones elevadas de AGL conducen al aumento de su producción hepática, lo que es una de las características principales de la obesidad visceral. El metabolismo hepático aumentado de los AGL genera una respuesta neuroreguladora que estimula de forma directa el SNS y afecta a la vasodilatación mediada por óxido nítrico, favoreciendo la disfunción endotelial. Esta situación está más acentuada en los pacientes obesos (164). La correlación entre la concentración elevada de AAL y la respuesta excesiva respuesta presora de la angiotensina II en individuos obesos supone un papel para los AAL de moduladores vasculares (163).

1.4.5.1.4.Hiperaldosteronismo. La cifra aldosterona plasmática se eleva habitualmente en los pacientes hipertensos obesos, especialmente en los que presentan obesidad abdominal (165), lo que sugiere que los adipocitos pueden producir factores liberadores de mineralcorticoides. La aldosterona podría estar relacionada con el desarrollo de HTA en algunos sujetos obesos a través del estímulo de varios receptores de mineralcorticoides localizados en tejido vascular, renal y cerebral. El bloqueo de estos receptores con un fármaco inhibidor selectivo de la aldosterona como la eplerenona en animales se ha relacionado con un descenso de la PA sin afectar al peso corporal (166).

- Alteración de la función renal. La obesidad se ha asociado con modificaciones de la funcionalidad renal. Se produce expansión de volumen, aumento de la reabsorción tubular de sodio, y por tanto, HTA. En algunos individuos con obesidad visceral, se ha observado un aumento de la presión intra-abdominal de hasta 40 mmHg (167). Este aumento de la presión hidrostática intersticial provoca un aumento de la reabsorción renal de sodio y un defecto en la natriuresis. Otras alteraciones renales consisten en la expansión de la matriz mesangial, el ensanchamiento de las membranas basales y el aumento de la expresión de factores de crecimiento (168). Estos cambios glomerulares relacionados con la obesidad son precursores del desarrollo de nefroangiosclerosis progresiva, lo que produce una expansión de volumen creciente, que puede favorecer la HTA.
- Modificaciones del sueño. El Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS) se asocia estrechamente con la HTA. Varios estudios han demostrado una consistente relación entre el aumento de peso con el riesgo de SAOS y la aparición de HTA (170). Los factores que con mayor fuerza sostienen dicha relación son el perímetro abdominal, el diámetro del cuello y el IMC. Dada la elevada prevalencia de la coexistencia entre SAOS y obesidad, resulta plausible que parte de la relación entre aumento del peso corporal, y HTA sea debido a la presencia de SAOS y viceversa. Los mismo mecanismos que unen el depósito de grasa visceral con la HTA, como el aumento de la actividad del SNS, la hiperleptinemia y los altos niveles circulantes de

aldosterona y angiotensina II (154) pueden considerarse implicados en la aparición de SAOS. Además, la disfunción endotelial y la función alterada de los barorreceptores tienen una importante contribución en la etiopatogenia. Por todas estas similitudes, se ha postulado el SAOS como componente del SM.

Resistencia a la insulina e hipertensión arterial

La resistencia insulínica se puede definir como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones en sus órganos diana, especialmente en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Esto conlleva la elevación de la glucemia y una hiperinsulinemia reactiva. Los motivos por los que los tejidos disminuyen la sensibilidad a la insulina no están bien esclarecidos, aunque la obesidad y la acumulación intraabdominal de tejido adiposo se correlacionan estrechamente con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la resistencia insulínica. El perímetro abdominal, que es otro de los criterios diagnósticos de SM, es uno de los mejores estimadores de la grasa intraabdominal y puede ser medido de forma sencilla. Según un estudio realizado en España, el perímetro abdominal se asocia de forma estrecha e independiente con la resistencia insulínica (*odds ratio* [OR] = 2,4), estimada por el método HOMA (171), junto con la hipertrigliceridemia (OR = 2,7). Además, el perímetro abdominal, la resistencia insulínica y la edad eran las únicas variables que se asociaron de manera independiente con la presencia de SM, aunque no se incluyó la

HTA en los modelos multivariantes. Diversos estudios han implicado a la RI y a la hiperinsulinemia en la patogénesis de la HTA (172) y el deterioro de la función renal (173). Esta asociación tiene clara influencia racial; así, se hace más evidente en los individuos de raza blanca de mediana edad mientras que en otras poblaciones la incidencia de RI/hiperinsulinemia es muy elevada si bien la prevalencia de HTA es baja, por lo que deben existir distintos mecanismos que modulan dicha relación (174). También es evidente que no todos los pacientes hipertensos presentan RI y viceversa; Reaven publicó una estimación en torno al 50% (175). La RI/hiperinsulinemia se ha demostrado en parientes de primer grado normotensos de pacientes con HTA esencial, lo que apoya la relación y un nexo genético (53). Asimismo, se ha documentado la presencia de RI/hiperinsulinemia en diversas condiciones patológicas que elevan el riesgo de desarrollar enfermedad CV (Tabla 5.C).

Tabla 5.C. Patologías caracterizadas por la resistencia a la insulina

La RI como fenómeno primario	La RI como fenómeno secundario	La RI asociada a síndromes genéticos
<ul style="list-style-type: none"> • SÍNDROME METABÓLICO • HIPERTENSIÓN ARTERIAL • Enfermedad CV aterosclerótica • Diabetes Mellitus tipo 2 • Diabetes Gestacional • RI severa tipo A • Diabetes lipoatrófica • Leprechaunismo • Síndrome de Rabson-Mendenhall 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Diabetes Mellitus tipo 1 • RI severa tipo B • Hiperlipemias • Embarazo • Enfermedades agudas y estrés • Enfermedad y Síndrome de Cushing • Feocromocitoma • Acromegalia • Hipertiroidismo • Cirrosis hepática • Insuficiencia renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Werner • Alteraciones citogenéticas (S.Down, Turner, Klinefelter) • Sind. Ataxia-telangiectasia • Distrofias musculares • Ataxia de Friedrich • Síndrome de Alstrom • Síndrome de Laurence-Moon-Biedl • Síndrome Pseudo-Refsum

Los mecanismos que unen a la HTA con un estado de RI son tan imprecisos como los que se han descrito sobre la HTA/obesidad; de hecho, la obesidad puede desempeñar un factor de confusión en dicha relación. Consecuentemente, la hiperinsulinemia compensadora de la RI también se ha relacionado con la hiperactividad del SNS y la retención de sodio a nivel renal. De hecho, la insulina tiene una acción moduladora sobre el transporte de cationes en el glomérulo y puede inducir hipertrofia de la pared del músculo liso vascular (176). Habitualmente, la insulina es un potente vasodilatador

y causa la liberación de óxido nítrico. Un estado de RI puede promover la alteración en la liberación de óxido nítrico y la vasodilatación dependiente del endotelio, lo que facilitaría el desarrollo de HTA.

Existen varias publicaciones científicas que han tratado este tema. A la hora de evaluar la capacidad predictiva de los niveles de insulina para la aparición de HTA, se estudiaron más de 5000 personas de mediana edad sin componentes del SM y seguidos durante una media de 6 años. El resultado determinó que la cifra de insulina en ayunas fue más predictiva del desarrollo de HTA como parte del SM que de forma aislada. No se observaron diferencias entre el nivel de insulina y el IMC (177). Otro estudio concluyó que la relación entre la insulinemia basal y el desarrollo de HTA era independiente del peso, tanto en adultos como en adolescentes y niños (178). De los resultados de varias publicaciones se puede inferir que los individuos hipertensos y RI tienen una mayor tasa de mortalidad por enfermedad coronaria, lo que en parte debe atribuirse a la mayor frecuencia de dislipemia aterogénica observada (179).

Factores inflamatorios y protrombóticos como nexo entre hipertensión arterial y síndrome metabólico

Varios marcadores elevados de estado inflamatorio se han determinado en pacientes con el SM, lo que ha llevado a la conclusión de que la situación proinflamatoria es un componente del síndrome. Varios trabajos han demostrado una asociación similar entre la inflamación y la HTA, lo que ofrece la posibilidad de una hipótesis de origen

común. Un estudio prospectivo de más de 20000 mujeres inicialmente normotensas con edad superior a 45 años seguidas durante una media de 8 años concluyó que los niveles elevados de PCR se asocian de forma significativa con la aparición de HTA (180), lo que ha sido confirmado en trabajos posteriores (181). El estado proinflamatorio y protrombótico deriva su origen de la actividad secretora del tejido adiposo. La liberación de adipocitokinas como la leptina, el factor de necrosis tumoral α , la interleukina 6, la resistina y la adiponectina originan una cascada de pueden iniciar o propagar el daño vascular. Muchos de estos mediadores estimulan al hígado para la liberación de PCR, fibrinógeno, amiloide A y otros factores que promueven la aterosclerosis. De manera simultánea, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) liberado desde el tejido adiposo favorece una situación protrombótica. La elevación de PCR en el SM puede representar una respuesta a la alteración de la función vascular, lo que podría causar de forma directa una mayor lesión al aumentar la disfunción del endotelio. El papel etiopatogénico del RAS tiene una relevancia particular debido a sus implicaciones terapéuticas. Tanto los IECA como los ARAII han demostrado poseer cierta acción antiinflamatoria y antioxidante, si bien los datos sobre la población hipertensa con SM necesitan la confirmación de trabajos en marcha.

Todos los factores fisiopatológicos descritos justifican el elevado riesgo CV que presentan los pacientes con SM, especialmente si dentro de los criterios cumplidos se encuentra la HTA. En el primer estudio presentado se han observado diferencias significativas en cuanto al control basal de los factores de riesgo CV y marcadores de

riesgo con amplias evidencias sobre el deterioro del pronóstico CV y global. La siguiente cuestión a resolver es analizar las características de la distribución del SM en nuestra población a estudio.

En primer lugar, como ha quedado descrito, la diferencia de prevalencia de SM en función de la definición utilizada era previsible, si bien el contraste entre cifras puede ser superior al esperado. La prevalencia de SM según la definición de la IDF es 17,2 puntos superior en la misma población a estudio. Realmente debe justificarse por la diferencia en los parámetros más cercanos a la resistencia a la insulina como son el perímetro abdominal y la glucemia basal, se ahí la gran relevancia que tiene este factor en el desarrollo del SM. Al evaluar la prevalencia de SM según el riesgo se puede apreciar que los pacientes con mayor riesgo, es decir, aquellos que ya presentan lesión orgánica asintomática o una patología CV manifiesta, y que deben recibir la máxima atención sobre el control general y CV, son los que tienen una mayor presencia de SM, siendo la cifra más elevada según aumenta la PA. Esto hace sospechar que los pacientes con mayor grado de patología desarrollan más alteraciones metabólicas, tienen mayor resistencia a la insulina y peor control de los marcadores de riesgo, a pesar de que suelen recibir atención más frecuente y mayor número de fármacos. Sin embargo, en pacientes con las cifras de PA bien controladas, es decir, aquellos en los que las medidas terapéuticas antihipertensivas están siendo eficaces, presentan una cifra menor de SM, pero no desdeñable, y que es especialmente evidente en los pacientes con lesión de órgano diana por cualquiera de las definiciones. Por los criterios de la NCEP ATPIII los pacientes con PA controlada y lesión orgánica tienen una

incidencia entre 55,3-67% y por la IDF entre 75,2-78,9%; estos datos son concordantes con algunas publicaciones de la literatura que han demostrado una muy elevada tasa de daño orgánico en pacientes con SM (182,183), a nivel cerebrovascular (184), renal (185), cardíaco (186) y vascular periférico (187). Por lo tanto, se demuestra una gran prevalencia de SM en pacientes con lesión orgánica, que puede llegar hasta el 85% según la definición de la IDF en los pacientes con HTA grado 2.

Pero esta elevada prevalencia de SM no se aprecia tan sólo en población de riesgo alto, sino que también se demuestra una muy elevada prevalencia entre los pacientes considerados de riesgo bajo y moderado, en cualquier caso y por cualquiera de las definiciones. Se puede destacar inicialmente los pacientes con 1 ó 2 factores de riesgo CV con PA controlada, población que suele ser atendida en Atención Primaria, cuya prevalencia varía según la PA sea normal, normal-alta o HTA grado 1 entre 41,3-33-32,3 (NCEP ATPIII) y 59,8-58,3-57,3 por la IDF. En cualquier caso son datos que elevan la prevalencia hasta cifras que merecen una re-evaluación del manejo de estos pacientes ya que su riesgo CV se eleva hasta considerarse alto por el hecho de cumplir criterios de SM. Globalmente se podría afirmar que entre el 35-50% de los pacientes con riesgo bajo o moderado pasan a presentar riesgo alto cuando se evalúa la presencia de SM. Una situación similar ocurre entre los pacientes con riesgo añadido moderado, en los que la prevalencia oscila entre el 34,18% por la NCEP ATPIII y el 59,12% por la IDF. Se demuestra que las poblaciones consideradas de riesgo menor y que habitualmente no reciben la atención estricta que pueden recibir pacientes con riesgo más elevado y cuyos objetivos terapéuticos suelen ser menos exigentes,

requieren una evaluación detallada de la prevalencia de SM y un tratamiento específico en ese caso, independientemente de que esta situación vaya a conllevar una mayor carga asistencial.

Se ha realizado un análisis general de prevalencia en función del riesgo CV y la prevalencia de SM, expresado en la figura 4.3.T, y en ella se puede observar que el porcentaje de pacientes con SM y riesgo moderado es muy similar a la población con el riesgo mayor (24% vs 26%), lo cual corrobora la gran proporción de pacientes que no son considerados de alto riesgo que deben cambiar de estratificación. En cualquier caso, como se ha mencionado, la mayor proporción de pacientes con SM entre los estudiados se encuentra entre los que tienen riesgo alto, fundamentalmente aquellos con mayor presencia de lesión orgánica, independientemente de la definición empleada para el diagnóstico de SM. En este sentido, se ha realizado un análisis de la muestra de pacientes para evaluar la concordancia entre ambas definiciones y conocer las características de los pacientes que cumplen criterios por una definición y aquellos que cumplen criterios diagnósticos por ambas definiciones.

Los resultados demuestran que los pacientes que cumplen criterios de SM por ambas definiciones son algo menos de la mitad, $n=780$, lo que representa el 48% de la población a estudio, mientras que los pacientes que no cumplen criterios por las definiciones señaladas son un tercio, $n= 489$, correspondiente al 30% de los pacientes estudiados. Por tanto, quedan 356 pacientes (22%) en los que no hay concordancia en cuanto a la presencia de SM, bien porque cumplen criterios por la ATP III, pero no por la IDF, un 2,2% o porque cumplen por la IDF pero no por la ATPIII, casi el 20%. En

cualquier caso, se demuestra una prevalencia por ambas definiciones del 48%, muy cercana a la que se describe por la NCEP ATPIII, quizás otra razón más por la que globalmente se emplea de manera más asidua esta definición en los grandes estudios. Cuando se ha estudiado de forma comparativa éste porcentaje de pacientes que cumple criterios por ambas definiciones con el grupo más numeroso con el grupo que cumple sólo por la IDF, se han observado datos interesantes, como que los pacientes *concordantes* tienen un perímetro abdominal superior, si bien este dato es esperable por ser menos restrictivo el criterio de la NCEP ATPIII, pero no era esperable que tuvieran una cifra de PAS 5 mmHg superior a pesar de tomar un número superior de fármacos antihipertensivos ($2,37 \pm 1,13$ vs $1,89 \pm 1,09$). Una pequeña muestra de ambas poblaciones tenían datos de monitorización ambulatoria de PA (MAPA), la cual mostró resultados significativos tan sólo en la PAS durante el periodo de reposo, mayor en los pacientes *concordantes*. Sin embargo, estos datos tienen el inconveniente de la muestra pequeña y un sesgo de selección. Podría apuntarse que los pacientes con SM por ambas definiciones tienen un perfil metabólico y CV más deteriorado, quizás expresando una resistencia insulínica subyacente más elevada, ya que los parámetros CV más importantes como el colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos y glucemia basal presentan peores datos de forma significativa, expresado en la Tabla 4.3.S. Asimismo, se demuestra que la microalbuminuria es significativamente superior en estos pacientes, lo que genera la hipótesis de que el deterioro vascular de estos pacientes tiene un curso más rápido y más agresivo.

5.2. Controversia sobre el manejo terapéutico de los pacientes hipertensos con SM

Los pacientes hipertensos con SM son víctimas de un proceso crónico que requiere tratamiento continuo, el cual debe incluir modificaciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. En este sentido, los ensayos clínicos suelen ser cortos en duración, habitualmente menos de 4-5 años, y sus conclusiones deben aplicarse a cortos periodos de tiempo en la vida del hipertenso. Las actuales guías europeas de tratamiento de pacientes hipertensos (122) dan una serie de recomendaciones generales para el paciente con SM. Aconsejan la administración adicional de fármacos antihipertensivos, antidiabéticos o hipolipemiantes cuando existe HTA, DM o dislipemia franca, respectivamente. Dado que en los hipertensos con SM el riesgo cardiovascular es alto, se recomienda un riguroso control de las cifras tensionales, es decir, bajar la PA por debajo de los niveles normales-altos que habitualmente se observan en el SM (64). Sin embargo, se reconoce que los niveles óptimos a conseguir en estos pacientes no se han investigado nunca. Sin embargo, se menciona que, a menos que existan indicaciones específicas, los β -bloqueantes deberían evitarse por sus efectos adversos sobre la incidencia de diabetes, así como sobre el peso (188), la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico (189). También se señala que estos efectos parecen ser menos pronunciados o ausentes con los nuevos β -bloqueantes vasodilatadores como el carvedilol y nebivolol (190). Acciones diabetógenas y dismetabólicas también caracterizan a los diuréticos tiazídicos, especialmente a dosis elevadas (191), de ahí que no se recomienden como fármacos de primera línea en pacientes con SM. Las clases que se considerarían son los ARAII y los IECA, que se

asocian con una baja incidencia de diabetes comparados con otros antihipertensivos (191,192), y pueden también tener efecto favorable sobre el daño orgánico. Si la PA no se controla con uno de esos agentes en monoterapia, las guías recomiendan añadir un calcioantagonista dihidropiridínico o no dihidropiridínico, porque los antagonistas del calcio son metabólicamente neutrales y tienen también efectos favorables sobre el daño orgánico. Además, la combinación de un bloqueante del SRA y un calcioantagonista ha resultado tener menor incidencia de diabetes que el tratamiento convencional con diurético y un β -bloqueante (193). Asimismo, se reconoce la característica especial de los pacientes con SM en cuanto a su predisposición a la obesidad y la sensibilidad a la sal (194), por lo que se remarca que un diurético tiazídico a bajas dosis puede ser una opción razonable como segunda o tercera línea terapéutica.

Resulta obvio la necesidad de modificar el estilo de vida de estos pacientes de la misma manera que es importante el reconocimiento de que la falta de ensayos de intervención específicos en el SM impide dar recomendaciones firmes sobre si las modificaciones en los estilos de vida deberían ir asociadas a tratamiento antihipertensivo en pacientes con SM, aunque la agrupación de varios factores de riesgo y la frecuente presencia de daño orgánico hace que el riesgo CV de estos pacientes sea elevado. Las recomendaciones concluyen que, por el momento, los cambios intensivos en los estilos de vida deben constituir la principal estrategia de tratamiento, pero que, en algunos casos, se podría considerar la administración de bloqueadores del SRA por su potencial capacidad de prevenir alteraciones de la PA y

DM de novo, y algunas lesiones de órganos particularmente comunes en esta situación de riesgo elevado (195). Tampoco hay evidencias concluyentes en cuanto a si, en ausencia de DM, los sujetos con SM podrían beneficiarse del uso de fármacos antidiabéticos. En una revisión de cinco ensayos prospectivos utilizando inhibidores de la alfa-glicosilada en individuos con glucemia basal alterada, se reducía la incidencia de la diabetes tipo 2. Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia significativa en la mortalidad, otros tipos de morbilidad, hemoglobina glicosilada y PA (196).

Con todas estas premisas y la falta de estudios que evalúen en práctica clínica habitual el manejo los pacientes hipertensos con y sin SM para comparar características basales y fundamentalmente para observar la evolución tras un periodo de seguimiento y de esta manera poder concluir si las recomendaciones actuales logran equiparar el riesgo de ambos grupos de pacientes. De la misma manera que en el estudio anterior, se evaluó la prevalencia de SM en esta población, cuya particularidad imprescindible fue tener un seguimiento mínimo en consulta de al menos 2 años. Se observó SM en una proporción mayor de pacientes, aunque en una muestra menor (n=549), del 58% (en este estudio se empleó la definición de la NCEP ATPIII). El tiempo de seguimiento medio fue de 3,8 años sin diferencias significativas entre el grupo de pacientes con SM y sin SM. Basalmente, ambas poblaciones se asemejaban a la muestra global, de modo que los pacientes con SM presentaban cifras más deterioradas de IMC, glucemia, perfil lipídico y PAS/PAD. A reseñar los datos de mayor número de fármacos antihipertensivos a pesar del peor control de la PA y porcentaje de pacientes con microalbuminuria.

Los resultados indican que no hubo diferencias significativas en cuanto a la evolución de las cifras de PA al finalizar el estudio cuando se comparan los grupos con y sin SM, si bien se produjo un descenso en ambas poblaciones. Las cifras finales, en cualquier caso, están lejos de los objetivos deseables para la población con SM, en la que se recomienda actualmente lograr un descenso hasta $<130/80$ mmHg. Las cifras de PA alcanzadas por los pacientes con SM tras un periodo de seguimiento medio de casi 4 años fue de $139/81$ mmHg. Sin embargo, es destacable que ambos grupos de pacientes lograron cifras de PA, lo que genera una idea de igualdad de evaluación y manejo terapéutico, siguiendo las recomendaciones de tratamiento. También resulta de interés observar, como el porcentaje de pacientes que alcanzaron el control de la PA fue similar en ambos grupos, a pesar de un mayor número de antihipertensivos, lo que indica que fue necesario aumentar la medicación que recibieron los pacientes hipertensos con SM; sin embargo no sólo no se logró mejorar las cifras de PA al final del seguimiento sino que fueron más altas.

En cuanto al control de los parámetros metabólicos, se aprecia un peor control de los parámetros más relacionados con la resistencia a la insulina, como son la glucemia basal, los triglicéridos y el HDL-c, lo cual es concordante con los datos fisiopatológicos analizados. Sin embargo, la cifra de LDL-c y de colesterol total no mostró cambios significativos entre grupos, que fue ligeramente mejor en el caso de los pacientes con SM. El peor control de los factores y marcadores de riesgo metabólicos no se relacionó significativamente con cambios en la tasa de filtrado glomerular, ya que no se observaron diferencias entre grupos por ninguna de las fórmulas empleadas, quizás

por falta de período de estudio, aunque en ambos casos se puede observar un aumento del filtrado, lo que podría ser debido a un descenso de las cifras de PA junto a un aumento de peso corporal y probablemente un aumento de la hiperfiltración; sin embargo, los datos sí ofrecieron resultados significativos en los referente a la excreción urinaria de albúmina. Se puede apreciar un descenso de la microalbuminuria a lo largo del periodo de estudio en ambos grupos, lo cual denota una eficacia terapéutica a pesar de no lograr una pérdida de peso; a pesar de ello, los pacientes hipertensos con SM presentaron una albuminuria mayor tanto en cifra global como en porcentaje de pacientes microalbuminúricos, que fueron los parámetros empleados en el estudio. Esto aporta evidencias sobre el aumento de riesgo CV que presentan los pacientes hipertensos con SM si se manejan de igual forma que el resto de población ya que a pesar de resultados similares en cuanto a la consecución de cifras de PA presentan peores resultados en cuanto a los factores y marcadores de riesgo CV. Los marcadores definidos para evaluar la modificación del riesgo CV a lo largo del estudio demostraron un empeoramiento significativo en los pacientes con SM; en los 3 parámetros evaluados el resultado fue de peor pronóstico: como se ha indicado anteriormente, el porcentaje de pacientes con PA controlada al final del estudio fue más bajo (aunque sin significación estadística) y el porcentaje de pacientes que presentaron microalbuminuria al final fue más alto (con resultado significativo). Además, el número de pacientes que desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 a lo largo del estudio fue mayor en el grupo con SM, un total de $n=18$ (7,8%), comparado con $n=7$ en el grupo sin SM (2,2%) ($p < 0,001$). El uso de antihipertensivos fue similar entre

ambos grupos de tratamiento, con diferencias significativas tan sólo en 2 grupos terapéuticos, los calcioantagonistas y los alfabloqueantes, que se muestran neutros desde un punto de vista metabólico, por lo reflejan un escaso efecto sobre los resultados.

En resumen, los resultados del estudio muestran que el tratamiento convencional empleado para la población hipertensa general con SM según las recomendaciones de las guías actuales no aporta suficiente protección para evitar el desarrollo de marcadores de riesgo CV. De hecho, el riesgo CV de esta población se eleva tras el periodo de seguimiento en comparación con los hipertensos que no cumplen criterios diagnósticos de SM y la presencia de un mayor porcentaje de pacientes con lesión orgánica asintomática en forma de microalbuminuria y un número significativamente superior de pacientes que desarrollan diabetes mellitus tipo 2 entre la población hipertensa con SM son evidentes muestras del peor pronóstico CV. La prevalencia de microalbuminuria fue aproximadamente el doble y la aparición de diabetes mellitus *de novo* fue 3 veces superior en el mencionado grupo. Estos datos se mantuvieron para diferentes grados de control de la PA y del perfil lipídico y a pesar de una mayor utilización de fármacos antihipertensivos y estatinas. Efectivamente, el 80% de los pacientes recibían tratamiento con dosis adecuadas de un fármaco inhibidor de eje renina-angiotensina, un IECA o un ARAII. Los datos de este estudio confirman los datos previamente reseñados, sobre la escasa efectividad que sobre esta población tienen pequeñas variaciones sobre el estilo de vida, en particular de los leves cambios en el peso corporal; es evidente que se requiere una acción individualizada sobre los

factores genéticos y ambientales que modulan la ingesta alimentaria de cada sujeto para lograr optimizar los resultados terapéuticos (197). Tanto los pacientes con SM como los que no lo tienen lograron un control similar de PA; sin embargo, los pacientes con SM precisaron más fármacos antihipertensivos. Como se ha expuesto, el control de la resistencia a la insulina y la PA son los principales actores implicados en el desarrollo de la disfunción endotelial en el SM (198) y la aterosclerosis progresiva. Las guías terapéuticas actuales recomiendan un objetivo de PA más bajo para los pacientes diabéticos y con SM, pero para esta población se necesitan más recomendaciones específicas, debido al aumento del riesgo CV que padecen. Como ha quedado expuesto, los pacientes varones por encima de 45 años con SM deberían recibir las recomendaciones terapéuticas similares a la población diabética, con lesión orgánica, múltiples factores de riesgo CV, o a los pacientes con riesgo CV alto, lo que se traduce cuantitativamente en un riesgo de enfermedad coronaria a 10 años de 10-20% (199). El nivel de LDL-c no se incluyen entre los criterios diagnósticos de SM (ir a apartado 1.2. de la Introducción), pero la experiencia clínica demuestra que suele asociarse al resto de condiciones clínicas que forman el SM. Existen datos que avalan la hipótesis que afirma que los pacientes con SM y niveles normales de LDL-c tienen un riesgo CV comparable a aquellos con SM y cifras elevadas de LDL-c (200). Los resultados del presente trabajo demuestran que es posible reducir los valores de LDL-c en pacientes con SM hasta niveles comparables a los alcanzados en pacientes sin SM. Sin embargo, debe señalarse que existen muy pocos estudios aleatorizados que, basados en la definición actual de SM, hayan determinado el nivel objetivo óptimo de

LDL-c y el tratamiento más adecuado para estos pacientes (201). La microalbuminuria es un marcador independiente de morbilidad y mortalidad CV para los pacientes con HTA esencial (202,203). Algunos estudios han señalado una probable relación entre el SM y un aumento de la excreción urinaria de albúmina (204), lo que podría traducir una situación patológica de disfunción endotelial, que conduce a un mayor riesgo de aterosclerosis y un daño vascular y renal generalizado (205). La presencia de microalbuminuria confiere el mayor riesgo de morbimortalidad CV a los pacientes con SM (206). De forma basal, este estudio ha demostrado la presencia de una cifra significativamente mayor de albúmina urinaria en pacientes con SM. Sin embargo, al final del periodo de estudio, la reducción de la microalbuminuria fue similar tanto en la población con SM como en los que no lo presentaban, si bien la prevalencia de microalbuminuria al final del estudio fue significativamente mayor entre la población con SM, a pesar de una proporción semejante de pacientes recibiendo tratamiento con inhibidores del SRA a dosis adecuadas. Es posible que el hecho de alcanzar un mejor control de PA tenga una clara influencia en la disminución de la excreción de albúmina.

El nivel de glucemia constituye un factor de riesgo CV independiente (145). El riesgo se inicia por debajo del umbral aceptado de forma general como criterio de DM (207). Las diferencias basales en las cifras de glucosa en plasma permanecieron sin cambios a lo largo del estudio entre grupos, probablemente debido a que no hubo intervención terapéutica específica para modificar este parámetro o para reducir el desarrollo de DM tipo 2. Sin embargo, debe señalarse que existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con diabetes de novo al final del periodo de estudio, siendo

mayor en la población con SM, en especial en presencia de tratamiento farmacológico con diuréticos y betabloqueantes. Hubo un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con calcioantagonistas y alfabloqueantes, considerados neutros desde el punto de vista metabólico, sobre el metabolismo glucídico y la sensibilidad a la insulina (145,191). La clase de antihipertensivo utilizado ha demostrado ser muy relevante a la hora de evaluar el desarrollo de diabetes *de novo* (191), aunque los datos en este sentido poseen cierta controversia. Como era esperado, existieron más pacientes con diabetes *de novo* en el grupo con SM, pero un dato interesante es observar que aparecieron a pesar de recibir un similar tratamiento con fármacos que bloquean el SRA. Hasta el 75% de los individuos con SM recibió tratamiento con fármacos que bloquean el SRA y más del 70% del grupo sin SM

En conclusión, los datos del presente estudio indican que la implementación las guías de tratamiento de pacientes hipertensos esenciales y factores de riesgo CV logran un control de PA y cifras de LDL-c similar independientemente de que el paciente presente SM. Sin embargo, los paciente hipertensos con SM tienen una incidencia de diabetes *de novo* 3 veces mayor y 2 veces en el caso de la microalbuminuria. Este hecho se acompaña de forma constante de un nivel bajo de HDL-c, un nivel alto de triglicéridos plasmáticos y un elevado IMC. La importancia de lograr unos objetivos terapéuticos más estrictos en el caso de la PA y del resto de factores de riesgo CV así como de estrategias de tratamiento específicas deben continuar siendo investigadas para mejorar el pronóstico de los pacientes hipertensos con SM.

Un modelo sencillo y de utilidad clínica se ha establecido de manera análoga al protocolo de reanimación cardiopulmonar con el acrónimo ABCDE, que podemos trasladar al castellano:

ASESORAMIENTO

El primer paso del tratamiento consiste en la identificación de la patología (208), según la definición empleada; las variaciones no son grandes entre los criterios clínicos y hasta la fecha ninguna ha demostrado ser superior, aunque la más empleada en los estudios internacionales es la de NCEP ATPIII. El tratamiento del SM requiere un enfoque multidisciplinario, que incluye al personal facultativo y personal de enfermería con experiencia en nutrición y en proponer pautas de ejercicio físico. Por lo tanto, un diagnóstico formal de SM debe hacer mejorar la comunicación entre el paciente y el equipo sanitario; el código de la *International Classification of Diseases*, 9ª revisión es el 277.7. Tras el diagnóstico, todos los pacientes deben recibir un asesoramiento sobre la estratificación de su riesgo CV, tanto a nivel cualitativo para establecer su nivel de riesgo CV añadido como cuantitativo con el porcentaje de riesgo a 10 años.

ASPIRINA

Los pacientes con SM presentan un elevado riesgo trombótico debido a un estado favorecedor de la agregación plaquetaria, aumento de la fibrinogenemia y de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y una reducción de la fibrinólisis vía niveles aumentados de PAI-1 (209). El ácido acetilsalicílico reduce la agregación plaquetaria y ha demostrado su alta eficacia para la prevención de eventos

trombóticos. Los beneficios de su acción deben equilibrarse con el riesgo de sangrado que poseen como fundamental efecto secundario. En pacientes hipertensos, la mayor evidencia la ofreció el estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT) (210). Globalmente, el estudio mostró una reducción del 15% de eventos CV y del 36% de IAM, fundamentalmente en los pacientes que alcanzaron el objetivo de PAD < 90 mmHg; no se demostró acción sobre la prevención de ictus ni se presentó mayor riesgo de hemorragia cerebral aunque se asoció a un aumento del 65% de episodios de hemorragia. Sin embargo, los subanálisis del estudio han identificado grupos de pacientes hipertensos con mayor probabilidad de beneficio que riesgo a la hora de recibir aspirina a dosis bajas, como son los que tienen una creatinina sérica > 1.3mg/dl. Estos datos se suman a los que demuestran que el beneficio también es superior en pacientes con riesgo de base alto y muy alto (beneficio -3.1 a -3.3 eventos CV/1000 pacientes/año versus riesgo: 1.0 a 1.4 sangrados/1000 pacientes/año), mientras que el debate se debe centrar en los pacientes con riesgo añadido bajo o moderado (211). Algunas guías internacionales otorgan a 75-162 mg/día de aspirina una recomendación clase I para prevención primaria en pacientes varones de riesgo moderado, clase IIa para mujeres por encima de 65 años con riesgo moderado y clase IIb para mujeres más jóvenes de 65 años con riesgo moderado. Un estudio reciente recomienda la indicación de aspirina en dosis de 75 a 81 mg/día por demostrar no ser menos eficaz que dosis mayores y presentar menos riesgo de sangrado (212). Por consiguiente, los pacientes con SM pueden ser considerados candidatos a recibir antiagregación por el riesgo añadido elevado que presentan salvo contraindicación expresa.

BLOOD PRESSURE-CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Como ha quedado expuesto, existen numerosas razones por las que la PA puede elevarse en pacientes con SM, como la baja biodisponibilidad del óxido nítrico secundaria al estrés oxidativo derivado de la obesidad, el aumento de la reabsorción de sodio secundaria al aumento de la producción de angiotensinógeno por los adipocitos, y un aumento de la actividad simpática secundaria a la hiperinsulinemia así como la acción vasoconstrictora de los ácidos grasos libres y otras adipocitokinas. Las guías internacionales recomiendan un control estricto de la PA, con el objetivo de PA por debajo de 130/80 mm Hg para todos los pacientes de riesgo alto y muy alto. De esta manera, se protege el riesgo CV y renal (213). Parece razonable, entonces, incluir a los pacientes con SM dentro de este grupo y de este objetivo de control. Ha quedado mencionada previamente la controversia sobre la estrategia farmacológica en los pacientes con SM.

COLESTEROL

LDL-colesterol. Aunque no forma parte de los criterios diagnósticos del SM, el LDL-c tiene un importante papel en la fisiopatológica de la aterosclerosis, y el objetivo de reducir la cifra de LDL-c debe ser una parte importante dentro de los objetivos terapéuticos del paciente con SM. La síntesis de colesterol puede bloquearse mediante el empleo de inhibidores de la 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A

reductasa, las estatinas, que logra una reducción de la cifra de LDL-c y del número total de partículas aterogénicas. Varios ensayos clínicos apoyan la efectividad de las estatinas para reducir el riesgo CV en pacientes con factores de riesgo característicos del SM. El estudio Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) incluyó 6605 pacientes con LDL-c moderadamente elevado y HDL-c bajo en una evaluación clínica de prevención primaria (214). Prácticamente la mitad de los pacientes (46%) tenían SM. En este ensayo, el empleo de lovastatina se relacionó con una reducción de eventos coronarios del 37% (183 vs 116 primeros eventos; IC 95% 0.50-0.79) a lo largo de los 5.2 años de seguimiento medio, siendo los pacientes con SM los que lograron un mayor grado de beneficio. El estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) incluyó 10305 pacientes hipertensos con cifra media de LDL-c de 133 mg/dl, y 3 ó más factores de riesgo, la mayoría incluidos en criterios de SM (215). Debido a las relativamente bajas cifras de LDL-c, muchos de estos pacientes no serían candidatos a recibir tratamiento según las tablas de riesgo de Framingham o algunas guías. Sin embargo, el estudio tuvo que parar de forma precoz con una media de seguimiento de 3.3 años debido a que los pacientes incluidos en el brazo de tratamiento que recibieron atorvastatina lograron una reducción de riesgo de enfermedad coronaria mortal y no mortal del 36% (154 vs 100 eventos; IC95% 0.50-0.83). Por tanto, la terapia con estatinas debería indicarse en todos los pacientes con SM si la cifra de LDL-c está fuera de objetivo ($< 100\text{mg/dl}$) tras una intensa intervención sobre el estilo de vida.

- *Dislipemia aterogénica*. Las partículas de LDL_c se han considerado durante años como la principal lipoproteína que determina la aterosclerosis, particularmente las partículas pequeñas y densas. Aunque el LDL-c es un potente factor de riesgo CV, la mitad de los eventos aparecen en pacientes con cifras de LDL-c consideradas “normales”. Si el paciente presenta hipertrigliceridemia, otras lipoproteínas son también determinantes de aterosclerosis. La dislipemia aterogénica, que incluye hipertrigliceridemia postprandial, cifras elevadas de VLDL-c, cifras bajas de HDL-c y un perfil de LDL-c pequeñas y densas, se asocia con el SM y prácticamente justifica todo el riesgo residual tras la reducción de las cifras séricas de LDL-c. Si bien la combinación de tratamientos hipolipemiantes para la dislipemia aterogénica podría derivar en una reducción extra del riesgo CV, todavía faltan evidencias que justifiquen esta terapia. De forma rutinaria, la dislipemia aterogénica puede medirse mediante la determinación de la cifra de HDL-c, triglicéridos y colesterol no-HDL (colesterol total menos HDL-c).

- *Colesterol No-HDL*. En varios estudios epidemiológicos, la cifra de colesterol no-HDL predice el riesgo CV mejor que el LDL-c, especialmente si los triglicéridos están elevados (216). La cifra de colesterol no HDL ofrece una medida de la concentración de todas las lipoproteínas que contienen ApoB, que tienen alta influencia sobre el proceso de aterosclerosis. De hecho, el colesterol no HDL incluye el LDL-c y la lipoproteína (a), así como lipoproteínas ricas en triglicéridos como la VLDL, las IDL y los remanentes de quilomicrones. Según se eleva la cifra de triglicéridos, el colesterol no HDL se relaciona mejor con el nivel de ApoB que el LDL-c. El VLDL-c, es la molécula que más contribuye a la cifra de colesterol no HDL tras el LDL-c y está formada por partículas de ApoB ricas

en triglicéridos especialmente sensibles a la aparición de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, y la resultante hipertrigliceridemia. Debido a que las moléculas de VLDL-c son el principal transporte de triglicéridos plasmáticos, la medida de la trigliceridemia nos puede ofrecer una aproximación indirecta a la concentración de VLDL-c. La elevación del colesterol no-HDL y de triglicéridos puede reducirse mediante fibratos, que son agonistas del peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α . Los fibratos también aumentan levemente el nivel de HDL-c y pueden aumentar el tamaño de las partículas de LDL-c (217). El tratamiento con ácidos grasos Omega-3 también ha demostrado lograr una reducción de los triglicéridos plasmáticos en pacientes en tratamiento con estatinas (218). Resumiendo, los pacientes con SM presentan frecuentemente trastornos lipídicos que aumentan el riesgo CV, especialmente dislipemia aterogénica. De acuerdo con la evidencia actual, el nivel de colesterol no-HDL debería ser un objetivo secundario del tratamiento. Por tanto, en pacientes que reciben estatinas y unas pautas de modificación del estilo de vida pero no presentan elevación del nivel de colesterol no-HDL, puede ser apropiado añadir tratamiento con fibratos y/o ácidos omega-3.

- *HDL-c*. Las moléculas de HDL-c son fundamentales para el transporte inverso de colesterol y un nivel plasmático elevado de HDL-c tiene un efecto protector sobre la progresión de la aterosclerosis. La cifra de HDL-c, que está inversamente relacionada con la obesidad abdominal y la resistencia insulínica, puede mejorar con la realización de actividad física. La niacina inhibe la recaptación hepática de apo A-I y de esta

manera aumenta la concentración plasmática de pre- β HDL-c. Puede lograr elevaciones de hasta un 20-35% con un modesto efecto reductor sobre los triglicéridos. En combinación con estatinas, parece enlentecer la progresión de la aterosclerosis (219). El uso de dosis altas de niacina (>1500 mg/d) en pacientes con SM no está claro debido a un posible efecto deletéreo sobre la tolerancia hidrocarbonada (220). Existen ensayos clínicos en marcha para resolver esta cuestión (221).

PREVENCIÓN DE LA DIABETES

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado aparecen cuando la función pancreática es incapaz de promover la hiperinsulinemia compensatoria eficaz para el grado de resistencia insulínica. El daño vascular que producen las alteraciones de la glucemia es evidente bastante tiempo antes de que el paciente tenga el diagnóstico de diabetes mellitus. Múltiples datos avalan el tratamiento precoz de las alteraciones glucémicas con modificaciones intensas del estilo de vida para prevenir o retrasar la aparición de diabetes.

DIETA

La pérdida de peso ha demostrado un efecto reductor del estrés oxidativo (222) y un efecto beneficiosos sobre todos los componentes del SM (223). Sin embargo, las dietas actuales son ricas en azúcares refinados, lo que contribuye a la insulínrrresistencia, el SM y la diabetes tipo 2. También favorecen elevaciones y descensos rápidas y bruscos

de la glucemia y ésta alta carga de glucosa provoca mayor resistencia a la insulina. Existen evidencias epidemiológicas que unen de forma directa y significativa las dietas hiperglucémicas con eventos CV, especialmente en pacientes obesos (224). Un estudio aleatorizado reciente incluyó 73 adultos jóvenes obesos para comparar una dieta pobre en carbohidratos con otra pobre en grasas. Los pacientes incluidos en el grupo de la dieta pobre en carbohidratos tuvieron una mayor elevación de la cifra de HDL-c ($P=0.002$) y mayores reducciones de triglicéridos ($P=0.02$) a los 6 meses. A pesar de una ingesta calórica equivalente y de una actividad física similar, los pacientes con resistencia insulínica en este grupo perdieron significativamente más peso a los 18 meses ($P=0.004$), lo que sugiere un beneficio específico de la dieta pobre en carbohidratos en pacientes hiperinsulinémicos con SM (225). La inflamación es una parte integrante fundamental del SM que empeora con el perfil de macronutrientes incluidos en la mayoría de las dietas occidentales (226). Las dietas ricas en ácidos omega-3 y otras grasas insaturadas, frutas y verduras y fibra ofrecen beneficios evidentes en pacientes con SM. La dieta mediterránea es rica en agentes antiinflamatorios y nutrientes con capacidad antioxidante y ha demostrado reducir la incidencia de cardiopatía isquémica (227). La adherencia a la dieta mediterránea se asocia de forma directa con un descenso en la mortalidad CV (228) así como un descenso en la incidencia de SM en una cohorte de pacientes estudiados en un trabajo realizado en Navarra (229). Por lo tanto, el consejo sobre la dieta es imprescindible en los pacientes con SM.

EJERCICIO

El aumento del ejercicio cardiorrespiratorio se asocia con una mejoría de los factores de riesgo CV, con un aumento de la sensibilidad a la insulina (230), con un descenso en la incidencia de SM (231), y con una reducción en la mortalidad CV independientemente de la corrección de la obesidad (232). La actividad física podría tener un efecto incluso superior en pacientes que cumplen criterios de SM; en el estudio de familias Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) la cifra de HDL-c aumentó con el ejercicio físico sólo en pacientes con obesidad abdominal y presencia de dislipemia aterogénica (233). Un programa de ejercicio cardiosaludable debe comprender varias actividades si bien simplemente caminar a diario puede mejorar los factores de riesgo CV de forma significativa (234).

Tabla 5.D. Características ideales de los fármacos a indicar en los pacientes con SM.

Vascular	- Mejorar la función endotelial y la distensibilidad arterial
Metabólico	- Mejorar la sensibilidad insulínica - No favorecer la ganancia de peso

Control de factores de riesgo CV	<ul style="list-style-type: none"> - Mejorar el perfil lipídico - Controlar la hipertensión - Mejorar o mantener la función renal
Efectos favorables sobre LOD	<ul style="list-style-type: none"> - Reducir la inflamación vascular y los marcadores de riesgo como MA y PCR - Reducir el remodelado vascular
Características farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Poseer mínimos efectos colaterales - Presentar máximo coste-eficacia - Demostrar ausencia de taquifilaxis - Mejorar con los cambios del estilo de vida - Tener vida media larga

6. CONCLUSIONES

- ❖ La prevalencia de síndrome metabólico en la población hipertensa incluida en este estudio es significativamente mayor a la previamente descrita en estudios similares.
- ❖ Existe un aumento cuantitativo de pacientes con un alto riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular, lo que provoca un aumento de la carga asistencial y un aumento del coste sanitario derivado de un mayor número de consultas, hospitalizaciones y solicitud de pruebas complementarias.
- ❖ El riesgo cardiovascular más elevado de los pacientes hipertensos con síndrome metabólico se objetiva basalmente en diferencias significativas en la edad, el índice de masa corporal, la glucemia, la presión arterial, el perfil lipídico y el ácido úrico.
- ❖ Durante un seguimiento medio de 3,8 años, los pacientes con síndrome metabólico tienen una mayor prevalencia de lesión orgánica asintomática y marcadores de riesgo cardiovascular a pesar de un control de PA y perfil lipídico similar a los pacientes sin síndrome metabólico.
- ❖ En los pacientes hipertensos con síndrome metabólico, los factores que se relacionan con deterioro de la función renal son la edad y las alteraciones de la glucemia basal.
- ❖ En pacientes hipertensos, la definición de síndrome metabólico de la International Diabetes Federation muestra una prevalencia

considerablemente más elevada que la definición de la National Cholesterol Education Program.

- ❖ Los pacientes hipertensos que cumplen criterios de síndrome metabólico por las 2 definiciones tienen un pronóstico cardiovascular más severo que los que sólo cumplen por la de la International Diabetes Federation.
- ❖ La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes hipertensos aumenta progresivamente a medida que el riesgo cardiovascular es más elevado.
- ❖ En pacientes hipertensos clasificados como de riesgo bajo o moderado existe una elevada prevalencia de síndrome metabólico, lo que supone un importante incremento adicional de riesgo.
- ❖ La infraestimación de riesgo cardiovascular no debe acompañarse de una actitud terapéutica menos agresiva por el consiguiente empeoramiento del pronóstico de los pacientes.
- ❖ Son necesarias recomendaciones específicas para el control de todos los factores y marcadores de riesgo cardiovascular de la población con síndrome metabólico debido a que, con un manejo terapéutico equivalente a la población habitualmente atendida, tienen el doble de incidencia de microalbuminuria y el triple de diabetes *de novo*.

REFERENCIAS

1. Beijer T, Bosman-Jelgersma HA, Dudok van Heel SAC, Keeman JN, Nolthenius de Man G, Wesdorp IC. Nicolaes Tulp. Six art Promotions BV. Amsterdam; 1991
2. Morgagni JB. The seat and causes of diseases investigated by anatomy (De sedibus et causis morborum per anatomen indagata). Vol. 1. Padova: Remondini; 1975
3. Kylin E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamie syndrom. Zentralblatt Fue Innere 1923; 44: 105-127
4. Marañón G. Prediabetic states. R. Novak & C. Ed. 1927
5. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. Presse Méd 1947;30:339-40.
6. Albrink MJ, Meigs JW. The relationship between serum triglycerides and skinfold thickness in obese subjects. Ann N Y Acad Sci 1965;131:673-83.
7. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. Acta Diabetol Lat 1967;4:36-41.
8. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. Lancet 1966;1:1336-7.

-
9. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-4.
 10. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenberg, Sweden. *Br Med J* 1984;289:1257-61.
 11. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983;72:1150-62.
 12. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.
 13. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.
 14. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
 15. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
 16. Després JP, Nadeau A, Tremblay A, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989; 38:304-9.

17. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998; 15:539–553.
19. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes Med* 1999; 16:683–689.
20. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
21. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online] 2005. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf.
22. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53:2087–2097.

23. Grundy SM, Brewer BH Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, for the Conference Participants. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109:433–438
24. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213–215.
25. Grundy S. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:629-636
26. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr., Spertus JA, Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–2752.
27. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. Bruneck Study. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1283–1289.
28. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai

-
- Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:127–134.
29. Ko GT, Cockram CS, Chow CC, Yeung V, Chan WB, So WY, Chan NN, Chan JC. High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese– comparison of three diagnostic criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:160 –168.
30. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004; 2444-2449
31. Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab Americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 234-238
32. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist Q, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tykavsky FA, Newman Ab. The metabolic syndrome, inflammation and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292: 2237-2242
33. Álvarez León EE, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Prevalence of the metabolic syndrome in the population of the Canary Islands, Spain. *Med Clin* 2003; 120: 172-174
34. Ford Es. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-2749
35. Dallongeville J, Cottel D, Ferrieres J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, Haas B, Ducimetiere P, Amouyel P. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care.* 2005;28:409–415.

36. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666–673.
37. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclen S, Villena A, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29:685– 691
38. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2004;173: 363–369.
39. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*. 2007;99:541–548.
40. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin* 2001; 117: 530-533

41. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Álvarez J, Riviriego J, Serrano-Ríos M. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria) . Population-based study of rural and urbana reas in the spanish province of Segovia. Med Clin 2005; 125: 481-486
42. Gotto AM Jr, Blackburn GL, Dailey GE III, et al. The metabolic syndrome: a call to action. Coron Artery Dis. 2006;17:77-80.
43. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:399–404.
44. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The MetS: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med. 2003;163:427– 436.
45. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007;49:403– 414.
46. Després JP. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 1999; 10; 497-511.

47. Vaverkova H, Harasek D, Novotny D, Jackuliakova D. Apolipoprotein B versus LDL-cholesterol: association with other risk factors for atherosclerosis. Clin Biochem 2009; 42: 1246-1251
48. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. J Thromb Thrombolysis. 2004;17:35– 44.
49. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol. 2005;46:937–954.
50. Llese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome.: the ARIC study. Diabetologia 1997; 40: 963: 970
51. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, Marks JA, Krakower GR, Jacon HJ, Weber J, Martin L, Blangero J, Comuzzie AI. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 14478-14483
52. Tang W, Miller MB, Rich SS, North KE, Pankow JS, Borecki IB, Myers RH, Hopkins PN, Leppert M, Arnett DK. Linkage analysis of the composite factor for the multiple metabolic syndrome: the National Heart, Lung and Blood Institute family Heart Study. Diabetes 2003; 52: 2840-2847

-
53. Loos RJ, Katzmarzyk PT, Rao DC, Rice T, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rankinen T, Bouchard C. Genome-wide linkage scan for the metabolic syndrome in the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5935-5943
 54. Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB: Physical activity and TV watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 161:1542–1548, 2001
 55. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller DA, Colbert LH, Visser M, Tylavsky F, Bauer DC, Goodpaster BH, Harris TB: Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA* 296:171–179, 2006
 56. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56:2655-67.
 57. Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, Cameron AJ, Dwyer T, Jolley D, Shaw JE; AusDiab Steering Committee: Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia* 48:2254 –2261, 2005
 58. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Vicente D, Rodríguez-Artalejo F. Life socioeconomic circumstances, physical inactivity and obesity influences on metabolic syndrome *Rev Esp Salud Publica*. 2007;81:25-31

59. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Socioeconomic position in childhood and adulthood and insulin resistance: cross sectional survey using data from British women's heart and health study. *BMJ*. 2002; 325: 805-9.
60. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53:2087–2097.
61. Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585:202–212.
62. Wilson PWF, Grundy SM. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment: Part 1. *Circulation* 2003; 108:1422–1425.
63. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al., Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368:919–928
64. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49:40–47.

65. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45:9–14.
66. Mancia G, Dell’Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Grassi G. Angiotensin-sympathetic system interactions in cardiovascular and metabolic disease. *J Hypertens* 2006; 24:S51–S56.
67. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Res* 2004; 12:180–186.
68. Hall JE, Brands MW, Henegat JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:91–107.
69. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113:1888–1904.
70. Sharma V, McNeill JH. The etiology of hypertension in the metabolic syndrome. Part 3: the regulation and dysregulation of blood pressure. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4:321–348.
71. Cefalu WT, Cannon CP. *Atlas of cardiometabolic risk*. 1st Ed. New York, USA: Informa Healthcare, 2007: 78

-
72. Lamarche BA, Tchernof S, Moorjani B. Small, dense low density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1997; 95: 69-75
 73. Walldius GI, Jungner I, Holme AH. High apolipoprotein , low apolipoproteína AI, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-2033
 74. Segura J, Roldan C, García-Donaire JA, Ruilope LM. Prediabetes and cardiovascular risk in hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 97-100
 75. De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a dutch population: The Hoorn Study. *JAMA*. 2001; 285:2109-13.
 76. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1-8.
 77. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
 78. D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Karter AJ, Mykkanen L, Wagenknecht LE, Haffner SM. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2

- diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*. 2004;27: 2234-40.
79. Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D. Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care*. 2004;27:1439-46.
80. Benjamin SM, Valdez R, Geiss LS, Rolka DB, Narayan KM. Estimated number of adults with prediabetes in the US in 2000: opportunities for prevention. *Diabetes Care*. 2003; 26: 645-9.
81. García Puig J, Ruilope LM, Luque Otero M, Bobadilla JF. Prevalence of carbohydrate metabolic alterations in hospital based hypertension units in Spain: The AVANT study. (abstract). *J Hypertens*. 2004;22 Supl 1:S97.
82. Abbasi, F., Brown, B. W., Lamendola, C., McLaughlin, T. & Reaven, G. M. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40, 937–943
83. Després, J. P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann. Med* 2006; 38, 52–63
84. Björntorp, P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14, 1132–1143

85. Mittelman, S. D., Van Citters, G. W., Kirkman, E. L. & Bergman, R. N. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002; 51, 755–761.
86. 34. Mauriège, P. et al. Regional variation in adipose tissue metabolism of severely obese premenopausal women. *J. Lipid. Res.*1995; 36, 672–684
87. Jensen, M. D. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity* 2006; 14 (Suppl. 1), 20S–24
88. Weisberg, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112, 1796–1808 (2003).
89. Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D., Emeis, J. J. & Coppack, S. W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*19, 972–978 (1999).
90. Lemieux, I. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21, 961–967
91. Côté, M. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2005; 90, 1434–1439

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

92. Matsuzawa, Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nature Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2006; 3, 35–42
93. Berg, A. H. & Scherer, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2005; 96, 939–949
94. Lemieux, I. et al. Contribution of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α to the elevated C-reactive protein levels found in abdominally obese men. *Obes. Res.* 2001; 9, 66S-71S
95. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24: 683-689.
96. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-2716.
97. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2003;108:414- 419
98. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998;280:1843-1848.

-
99. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-458.
 100. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002;90:22i-29i.
 101. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2112-2119.
 102. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? a meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004;164:2147-2155.
 103. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes*. 2007;56:1718-1726.
 104. Santos RD, Nasir K, Tufail K, Meneghelo RS, Carvalho JA, Blumenthal RS. Metabolic syndrome is associated with coronary artery calcium in asymptomatic white Brazilian men considered low-risk by Framingham risk score. *Prev Cardiol*. 2007;10:141-146.
 105. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) Study Group. Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further

men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk score? the DECODE Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14:192-199.

106. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al, 4S Group, AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol. 2004;93:136-141.
107. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;165:2644-2650.
108. Wilson PW, D'Ágostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Circulation 2005; 112: 3066-3072
109. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 2002; 25: 1790-1794
110. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease,

cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-1250

111. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 3153-3159
112. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heiner RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. *Circulation* 2005; 112: 666-673
113. Levantesi G, Macchia A, Marfisi RM, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, Marchioli R on behalf of the GISSI-prevenzione investigators. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 277-283
114. Lim HS, Lip GYH, Beevers DG, Blann AD. Factors predicting the development of metabolic syndrome and type 2 diabetes against a background of hypertension. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 324-329
115. Mykkanen L, Kuusisto J, Pyorala K, Laakso M. Cardiovascular risk factors as predictors of type 2 diabetes mellitus in elderly subjects. *Diabetologia* 2003; 36: 553-559

116. Ford ES. Risk for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778
117. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–14
118. National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39[2 Suppl 2]: S1–S246, 2002
119. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41
120. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:84–93
121. http://extranet.h12o.es/paginas_propias/servicios/comunicacion/memorias/h2007/influencia.htm
122. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of

-
- Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007, 25:1105–1187
123. Spiegel S. Estadística: Teoría y problemas. Ed. McGraw-Hill. Méjico 1969.
 124. Colton T. Estadística en Medicina. Ed. Masson. Barcelona 1995.
 125. Carrasco J. El método estadístico en investigación médica. Ed. Ciencia 3. Madrid 1990.
 126. Domenech JM. Métodos estadísticos en ciencias de la salud. Ed. Signo. Barcelona 1995.
 127. Pita Fernández S. Análisis de supervivencia. Tratado de Epidemiología Clínica. DuPont-Pharma 1995.
 128. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360: 1347-1360.
 129. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, Gansler T, Glynn T, Smith RA, Taubert K, Thun MJ. American Cancer Society; American Diabetes Association; American Heart Association. Preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes: a common agenda. Circulation 2004; 109: 3244-3255
 130. Cerguizan A, Bala C, Nita C, Hancu N. Practical aspects of the control of cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. Exp Clin Cardiol 2007; 12: 83-86

131. Dawber TB, Meadors GF, Moore FB. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Heart Study. *Am J Public Health* 1951; 41: 279-286
132. The Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572
133. <http://www.nice.org.uk>
134. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted? *J Intern Med* 2000; 247: 301-310
135. Brown WV, Fujioka K, Wilson PW, Woodworth KA,. Obesity: why be concerned?. *Am J Med* 2009; 122: 504-511
136. Seaglione R, Argano C, diChiara T, Liceta G. Obesity and cardiovascular riesk: the new public Health problema of worldwide proportions. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 203-212
137. Campbell I. The obesity epidemic: can we turn the tide?. *Heart* 2003; 29: 22-24
138. Banegas JR, Ruilope LM. Epidemia de enfermedades metabólicas. Una llamada de atención. *Med Clin* 2003; 120: 99-100
139. Bloom B. Public-health priorities in the industrialized world. *Lancet* 2000; 356: 50-51
140. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetic epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787

-
141. <http://www.ine.es/demografiaypoblacion>
 142. Beaton SJ, Robinson SB, von Worley A, Davis HT. Cardiometabolic risk and health care utilization and cost for Hispanic and non-hispanic women. *Popul Heealth Manag* 2009; 12: 177-183
 143. Martell N, Mateo J, Fernández C, Fernández-Cruz A, Luque-Otero M. Metabolic syndrome and Insulin resistance in newly diagnosed hypertensives, treated hypertensives and normotensives. *J Hypertens* 2004; 22: s 368 (A)
 144. Empana J, Zureik M, Garipey J. The metabolic syndrome and the carotid artery structure in non-institutionalized elderly subjects. *Stroke* 2007; 38: 893-899
 145. Segura J, Campo C, Ruilope LM, Rodicio JL. Do we need to target prediabetic hypertensive patients?. *J Hypertens* 2005; 23: 2119-2125
 146. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM: Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 39: 794–798, 2002
 147. Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A: Glucose tolerance and age-associated decline in renal function of hypertensive patients. *J Hypertens* 19: 2257–2264, 2001
 148. Roysommuti S, Khongnakha T, Jirakulsomchok D, Wyss JM: Excess dietary glucose alters renal function before increasing arterial pressure and inducing insulin resistance. *Am J Hypertens* 15: 773–779, 2002

149. Orth SR, Ritz E: The renal risks of smoking: An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11: 483–488, 2002
150. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonaonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357
151. Grundy SM. Inflammation, hypertension and the metabolic syndrome. *JAMA* 2003; 290: 3000-3002
152. Ohlson LO, Larsson B, Svardsuud K. The influence of body fat on the incident of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055-1058
153. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A. Visceral fat in hypertension influence on Insulin resistance and B-cell function. *Hypertension* 2004; 44: 127-133
154. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers V. Obesity, sleep apnea and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067-1074
155. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG. Obesity-associated hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 9-14
156. Haynes WG, Morgan DA, Djalai A. Interaction between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 17: 1949-1953
157. Hall JE, Kuo J, da Silva AA. Obesity-associated hypertension and kidney disease. *Curr Opin Nephrol* 2003; 12: 195-200

-
158. Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A. Oxidative stress, nitric oxide production and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci* 2004; 74: 2987-3000
 159. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 1318-1323
 160. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S. Low plasma ghrelin is associated with Insulin resistance, hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546-2553
 161. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40: 609-611
 162. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 83-90
 163. Nielsen S, Halliwill JR, Joyner MJ. Vascular response to angiotensin II in upper body obesity. *Hypertension* 2004; 44: 436-441
 164. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R. Obesity hypertension is related more to insulin's fatty acid than glucose action. *Hypertension* 1996; 97: 2601-2610
 165. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43: 518-524

166. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43: 41-47
167. Hall JE, Crook ED, Jones DW. Mechanisms of obesity: associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 323: 127-137
168. Hengegar JR, Bigle SA, Hengegar LK. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:111-1217
169. Nieto FJ, Young TB, Lind BK. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836
170. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med.* 2003;14:101-6.
171. Fournier AM, Gadia MT, Kubrulsky DB. Blood pressure, Insulin and glycemia in non diabetic subjects. *Am J Med* 1986; 80: 861-864
172. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991; 9: 217-223
173. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, microalbuminuria and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 249-251

174. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1993; 324: 733-739
175. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hiperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2399-2403
176. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381
177. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO. Risk factors for the metabolic syndrome. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care* 2004; 27: 2707-2715
178. Frontini MG, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Distribution and cardiovascular risk correlates of serum triglycerides in young adults from a biracial community. The Bogalusa Heart study. *Atherosclerosis* 2001; 158: 201-209
179. Jessepén J, Ole Heim H, Svadicani P, Gynterberg F. Low-triglycerides-high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 361-366
180. Sesso HD, Baring JE, Rifai N. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-2951

181. King DE, Egan BM, Mainous III AG, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 562-568
182. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in non diabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; 257: 454-460
183. Cuspidi C, MEani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, MAgrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22: 1991-1998
184. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, Oh BH, Yoon BW. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006; 37: 466-470
185. Segura J, Ruilope LM. Síndrome metabólico y nefropatía. *Rev Clin Esp* 2006; 206: 81-87
186. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome. The evaluation of target organ damage in hypertension study. *J Hypertens* 2005; 875-882

187. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Sesti G, Farinaro E, Gnasso A. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45: 597-601
188. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2:275–280.
189. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11:1258–1265
190. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7–13.
191. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.
192. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22:1453–1458
193. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E,

-
- Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906
194. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:287–294
195. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219–224.
196. Segura J, Ruilope LM. Antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 493-497
197. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209.
198. Lteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome: determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. *Circulation* 2005; 112: 32-38.
199. Lorenzo C, Hunt KJ, Williams K, et al. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13.

200. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, et al. Metabolic syndrome, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cardiovascular disease: A population-based study. *Atherosclerosis* 2006; 189: 369-374.
201. Bestermann W, Houston MC, Basile J, et al. Addressing the Global Cardiovascular Risk of Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, and the Metabolic Syndrome in the Southeastern United States, Part II: Treatment Recommendations for Management of the Global Cardiovascular Risk of Hypertension, Dyslipidemia, Diabetes Mellitus, and the Metabolic Syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 329: 292-305.
202. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1782-1787.
203. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901-906.
204. Segura J, Campo C, Roldan C, et al. Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 Suppl 1:S37-S42.
205. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, et al. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2816-2827.

206. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP: Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16: 952–958.
207. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696.
208. Gluckman TJ, Sachdev M, Schulman SP, Blumenthal RS. A simplified approach to the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005;293:349-357.
209. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:431-453.
210. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2301–2307.
211. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419. RV

212. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007; 297:2018-2024
213. Ruilope LM. The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S165-S168
214. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-1622.
215. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-1158.
216. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294:326-333
217. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator activated receptors. *Lancet*. 1999;354(9173):141-148.

218. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Redgrave TG, Mori TA. Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes*. 2002;51:2377-2386.
219. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-1255
220. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004;110:3512-3517
221. National Institutes of Health. AIM-HIGH: Niacin plus Statin to Prevent Vascular EventsclinicalTrials.gov Web site. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00120289>.
222. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:355-362

-
223. Brook RD, Bard RL, Glazewski L, et al. Effect of short-term weight loss on the metabolic syndrome and conduit vascular endothelial function in overweight adults. *Am J Cardiol.* 2004;93:1012-1016.
224. Beulens JW, de Bruijne LM, Stolk RP, et al. High dietary glycemic load and glycemic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:14-21.
225. Ebbeling CB, Leidig MM, Feldman HA, Lovesky MM, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA.* 2007;297:2092-2102.
226. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:677-685.
227. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-785.
228. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ.* 2005;330:991-996
229. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ, Nuñez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA. Mediterranean diet inversely associated

-
- with the incidence of the metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. Diabetes Care. 2007;30:2957-2959
230. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. Metabolism. 2005;54:1472-1479.
231. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. Circulation. 2005;11:505-512.
232. Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. Am J Clin Nutr. 1999;69:373-380.
233. Couillard C, Despres JP, Lamarche B, et al. Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21:1226-1232.
234. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. JAMA. 1999;282:1433-1439